



# **NUEVAS REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADAS POR COBRE**

**Aurora López García**

**Directores:**

**Mariola Tortosa Manzanares**

**Alejandro Parra Sánchez**

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección de la Dra. Mariola Tortosa Manzanares y el Dr. Alejandro Parra Sánchez. Este trabajo ha sido financiado por el 'European Research Council' (ERC-337776), así como por MINECO (CTQ2012-35957).

## Índice

Abreviaturas	
<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Introducción</b>	<b>7</b>
Perspectiva general del boro	7
Ácidos borónicos y sus derivados	10
Reacciones de borilación catalizadas por cobre	16
Borilación catalizada por cobre de compuestos $\alpha,\beta$ -insaturados	21
Reacciones de sililación catalizadas por cobre	24
Sililación catalizada por cobre de compuestos $\alpha,\beta$ -insaturados	26
<b>1. Sililación catalizada por cobre de <i>para</i>-quinometanos: nueva nueva entrada a silanos dibencílicos</b>	<b>31</b>
1.1. Introducción	31
1.1.1. Diarilmetanos	31
1.1.2. Versatilidad de los silanos bencílicos	33
1.1.3. Síntesis de silanos dibencílicos	41
1.1.4. <i>para</i> -Quinometanos	55
1.2. Objetivos	65
1.3. Resultados y discusión	67
1.3.1. Síntesis de los materiales de partida	67
1.3.1.1. Síntesis de los <i>para</i> -quinometanos <b>4, 29-37, 40</b>	67
1.3.1.2. Síntesis del <i>para</i> -quinometano <b>43</b>	69
1.3.1.3. Síntesis de los <i>para</i> -quinometanos <b>69-72, 78, 85-86</b>	69
1.3.1.4. Síntesis del <i>para</i> -quinometano <b>90</b>	75
1.3.2. Estudio de la reacción de sililación catalizada por cobre	76
1.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción	76
1.3.3. Estudio del alcance estructural de la reacción de sililación	78
1.3.4. Determinación de la estructura	82
1.3.5. Funcionalización del enlace C-Si	82
1.3.5.1. Versatilidad del enlace C-Si	83
1.3.6. Estudio de la reacción de sililación en versión asimétrica	88
1.3.7. Propuesta mecanística	89
1.4. Conclusiones	91
1.5. Información suplementaria	92
1.5.1. Técnicas generales	92
1.5.2. Disolventes, reactivos y condiciones de reacción	93
1.5.3. Síntesis de los materiales de partida	95
1.5.3.1. Procedimiento general de síntesis de 2- <i>terc</i> -butil <i>para</i> -quinometanos	95
1.5.3.2. Síntesis de los <i>para</i> -quinometanos <b>43, 69-72, 78</b>	101
1.5.3.2.1. Procedimiento general de síntesis de 2,6-dimetil benzoatos	102
1.5.3.2.2. Procedimiento general de síntesis de las cetonas <b>61-64 y 75</b>	105

1.5.3.2.3. Procedimiento general de síntesis de los diarilmetanos <b>65-68</b>	107
1.5.3.2.4. Síntesis de 4-[(4-bromofenil)(hidroxi)metil]-2,6-dimetilfenol <b>76</b>	110
1.5.3.2.5. Síntesis de 4-(4-bromobencil)-2,6-dimetilfenol <b>77</b>	111
1.5.3.2.6. Procedimiento general de síntesis de los <i>para</i> -quinometanos <b>43, 69-72, 78</b>	112
1.5.3.3. Síntesis del <i>para</i> -quinometano <b>85</b>	115
1.5.3.3.1. Procedimiento de síntesis del 4-hidroxi-3,5-diisopropil bezaldehído <b>81</b>	116
1.5.3.3.2. Procedimiento de síntesis de 4-[hidroxi(fenil)metil]-2,6-diisopropilfenol <b>83</b>	117
1.5.3.3.3. Procedimiento de síntesis de 4-bencil-2,6-diisopropilfenol <b>133</b>	118
1.5.3.3.4. Procedimiento general para la síntesis del <i>para</i> -quinometano <b>85</b>	119
1.5.4. Procedimiento general de síntesis de los sililos dibencílicos <b>6</b>	120
1.5.5. Funcionalización del enlace C-Si	129
1.5.5.1. Síntesis de 2,6-diterc-butil-4-[2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-feniletil]fenol <b>130</b>	129
1.5.5.2. Síntesis de 1-(4-clorofenil)-2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-2-feniletanona <b>113</b>	130
1.5.5.3. Síntesis de 1-(4-clorofenil)-2-(4-hidroxifenil)-2-feniletanona <b>132</b>	131
1.6. Espectros RMN	132
 <b>2. Síntesis enantioselectiva de <math>\beta</math>-boro <math>\beta</math>-amino ésteres catalizada por cobre</b>	 157
2.1. Introducción	157
2.1.1. Síntesis de $\alpha$ -aminoboronatos	160
2.1.1.1. Síntesis mediante la formación del enlace carbono-nitrógeno	160
2.1.1.2. Síntesis mediante la formación del enlace carbono-boro	164
2.2. Objetivos	174
2.3. Resultados y discusión	176
2.3.1. Síntesis de los materiales de partida	176
2.3.1.1. Síntesis de las <i>E</i> -enamidas <b>6, 40-50, 52-53</b>	176
2.3.1.2. Síntesis de las <i>Z</i> -enamidas <b>8, 65-66, 72-81</b>	180
2.3.2. Estudio de la borilación catalizada por cobre	182
2.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción: <i>E</i> -enamidas	182
2.3.2.2. Optimización de las condiciones de reacción: <i>Z</i> -enamidas	187
2.3.3. Estudio del alcance estructural de la reacción	191
2.3.3.1. Alcance de la reacción: <i>E</i> -enamidas	191
2.3.3.2. Alcance de la reacción: <i>Z</i> -enamidas	195
2.3.4. Determinación de la configuración absoluta	198
2.3.5. Derivatización del enlace C-B	199
2.3.5.1. Transformaciones del éster borónico	199
2.3.5.2. Funcionalización del enlace C-B	201



2.3.5.3. Funcionalización del resto éster	205
2.3.5.4. Síntesis de la sal de amonio <b>124</b> y sus aplicaciones	205
2.3.6. Propuesta mecanística	208
2.4. Conclusiones	211
2.5. Información suplementaria	212
2.5.1. Técnicas generales	212
2.5.2. Disolventes, reactivos y condiciones de reacción	213
2.5.3. Síntesis de los materiales de partida	215
2.5.3.1. Procedimiento general para la síntesis de los alquinos <b>37, 70-71</b>	215
2.5.3.2. Síntesis de las <i>E</i> -enamidas <b>6, 44-56, 58-59</b>	217
2.5.3.2.1. Procedimiento general para la síntesis de las <i>E</i> -enaminas	217
2.5.3.2.2. Procedimiento general para la síntesis de las <i>E</i> -enamidas	223
2.5.3.3. Síntesis de las <i>Z</i> -enamidas <b>8, 59-60, 72-81</b>	227
2.5.3.3.1. Procedimiento general para la síntesis de las <i>Z</i> -enamidas <b>8, 59-60</b>	227
2.5.3.3.2. Procedimiento general para la síntesis de las <i>Z</i> -enamidas <b>72-81</b>	229
2.5.4. Procedimiento general para la síntesis de los $\alpha$ -aminoboronatos <b>11</b>	235
2.5.5. Procedimiento general para la síntesis de los $\alpha$ -aminoboronatos <b>13</b>	242
2.5.6. Funcionalización de los $\alpha$ -aminoboronatos <b>13</b>	253
2.5.6.1. Síntesis del ( <i>R</i> )-(1-benzamido-3-etoxi-3-oxopropilo) trifluoroborato de potasio	253
2.5.6.2. Síntesis de <i>N</i> -(2-hidroxi-5-oxo-1,2-oxaborolan-3-il)benzamida	254
2.5.6.3. Síntesis del ácido borónico ( <i>R</i> )-(1-benzamido-3-dibencil-3-oxopropilo)	255
2.5.6.4. Síntesis del cloruro <i>R</i> -2-hidroxi-5-oxo-1,2-oxaborolan-3-amónico	256
2.6. Espectros RMN	257
2.7. Cromatogramas de HPLC	310
<b>3. Síntesis enantioselectiva de <math>\beta</math>-boro <math>\beta</math>-tio ésteres catalizada por cobre</b>	337
3.1. Introducción	337
3.1.1. Síntesis de $\alpha$ -tioboronatos	337
3.1.1.1. Síntesis mediante la formación del enlace carbono-boro	338
3.1.1.2. Síntesis mediante la formación del enlace carbono-azufre	340
3.1.1.3. Adiciones 1,4 organocatalíticas de sulfuros	342
3.2. Objetivos	349
3.3. Resultados y discusión	350
3.3.1. Síntesis de los materiales de partida	350
3.3.1.1. Síntesis de los alquenilsulfuros <b>11, 13 y 15</b>	350
3.3.1.2. Síntesis de los alquenilboronatos <b>16 y 18</b>	351
3.3.2. Estudio de la reacción de borilación catalizada por cobre	352

3.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción catalizada por cobre	352
3.3.2.2. Optimización de las condiciones de reacción catalizada por rodio	356
3.3.3. Estudio de la reacción de sulfa-Michael	359
3.3.3.1. Optimización de las condiciones de reacción	359
3.4. Conclusiones	367
3.5. Información suplementaria	369
3.5.1. técnicas generales	369
3.5.2. Disolventes, reactivos y condiciones de reacción	370
3.5.3. Síntesis de los materiales de partida	371
3.5.3.1. Síntesis de los alquénilsulfuros <b>11</b> , <b>13</b> , <b>15</b>	371
3.5.3.1.1. Síntesis de etil ( <i>Z</i> )-3-(feniltio)acrilato <b>11</b>	371
3.5.3.1.2. Síntesis de etil ( <i>E</i> )-3-(benciltio)acrilato <b>13</b>	372
3.5.3.1.3. Síntesis de 1-fenil-2-(feniltio)eteno <b>15</b>	373
3.5.3.2. Síntesis de los alquénilboonatos <b>16</b> y <b>18</b>	373
3.5.3.2.1. Síntesis de etil ( <i>E</i> )-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilato	373
3.5.3.2.2. Síntesis de etil ( <i>E</i> )-3-(1 <i>H</i> -nafto[1,8- <i>de</i> ][1,3,2]diazaborinin-2(3 <i>H</i> )-il)-acrilato	374
3.5.4. Síntesis de los $\alpha$ -tioboronatos	375
3.5.4.1. Síntesis de 2-[1-(feniltio)etil]benzo[ <i>d</i> ][1,3,2]dioxoborole	375
3.5.4.2. Procedimiento general para la síntesis del $\alpha$ -tioboronato <b>25</b>	376
3.5.4.3. Síntesis de (3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> )-3 <i>a</i> ,5,5-trimetil-2-[1-(feniltio)etil]hexahidro-4,6-metanobenzo[ <i>d</i> ][1,3,2]dioxoborole	377
3.5.4.4. Síntesis de etil 3-(feniltio)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-Dioxaborolan-2-il)propanoato	378
3.5.4.5. Síntesis de etil 3-(1 <i>H</i> -nafto[1,8- <i>de</i> ][1,3,2]diazaborinin-2(3 <i>H</i> )-il)-3-(feniltio)propanoato	379
3.6. Espectros de RMN	380

## Listas de abreviaturas<sup>1</sup>

AIBN	Azobisisobutironitrilo
Ar	Arilo
BARF	Tetrakis[3,5- bis(trifluorometil)fenil]borato
Binap	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
BOPCl	Cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico
B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub>	Bis(pinacolato)diboro
BTFFH	hexafluorofosfato de fluoro- <i>N,N,N',N'</i> -bi(tetra- metilen)formamidinio
BMIMBF <sub>4</sub>	Tetrafluoroborato de 1-Butil-3-metilimidazolinio
Bz	Benzoílo
COD	Ciclooctadieno
Conv	Conversión
CPME	Ciclopentilmetil éter
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octeno
dan	1,8-diaminonaftaleno
dba	Dibencilidenacetona
DBU	1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcabodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DFT	Teoría funcional de densidad
DIBAL-H	Hidruro de diisopropilaluminio
( <i>R</i> )-Difluorophos	2,2,2',2'-Tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol-5,5'- diil-bis(difenilfosfina)
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina

<sup>1</sup> Las abreviaturas más comunes se pueden encontrar en la sección 4 del siguiente enlace:  
[http://pubs.acs.org/paragonplus/submission/joceah/joceah\\_authguide.pdf](http://pubs.acs.org/paragonplus/submission/joceah/joceah_authguide.pdf)

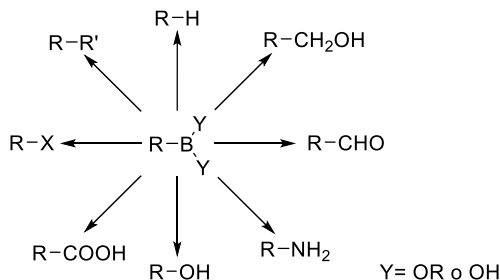
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMP	Dess-Martin Periodinano
DM-Segphos	5,5'-Bis[di(3,5-xilil)fosfino]- 4,4'-bi-1,3-benzodioxol
DMSO	Dimetilsulfóxido
( <i>R</i> )-DTBM-Segphos	( <i>R</i> )-(-)-5.5'-Bis[di(3,5-di-tercbutil-4-metoxifenil) fosfino]- 4,4'-bi-1,3-benzodioxol
DPEPhos	Bis[(2-difenilfosfino)fenil] éter
E <sup>+</sup>	Electrofilo
e.d.	Exceso diastereoisomérico
e.e.	Exceso enantiomérico
equiv	Equivalentes
ent-	Enantiómero
ET	Estado de transición
F <sup>-</sup>	Fluoruro
H <sup>+</sup>	Protones
HATU	Hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen] -1 <i>H</i> -1,2,3-triazol[4.5- <i>b</i> ]piidinio de 3-oxido
HBcat	Catecolborano
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
ICy	N,N'-Bis(ciclohexilimidazol)-2- ilideno
Ipc <sub>2</sub> BH	Diisopinocamfenilborano
Jonhphos	(2-bifenil)di- <i>terc</i> -butilfosfina
( <i>R</i> )-Josiphos	( <i>R</i> )-1-[( <i>S<sub>p</sub></i> )-(difenilfosfino)ferrocenil]etilciclohexil fosfina
L	Ligando
LDA	Diisopropilamina de litio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de litio
LTMP	Tetrametilpiperidina de litio
<i>m</i> CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoíco

---

NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
Pnd	Pinanediol
QuinoxP*	( <i>R,R</i> )-(-)-2,3-Bis(tercbutilmetilfosfino)quinoxalina
rac	Racémico
r.d.	Relación diastereomérica
rdto	Rendimiento
r.e.	Relación enantiomérica
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S <sub>E</sub> Ar	Sustitución electrófila aromática
( <i>R</i> )-Segphos	( <i>R</i> )-(+)-5,5'-Bis(difenilfosfino)- 4,4'-bi-1,3-benzodioxol
SIMes	1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolinio
SPS	Sistema de Purificación de Disolventes
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAT	Difluorotrifeniilsilicato de tetrabutilamonio
TBADT	Decatungstato de tetrabutilamonio
TBHP	Hidroperóxido de <i>terc</i> -butilo
TBTU	Tetrafluoroborato de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamonio
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
TMSCI	Cloruro de trimetilsilano
TMSH	Hidruro de trimetilsilano
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9- dimetilxanteno

## Resumen

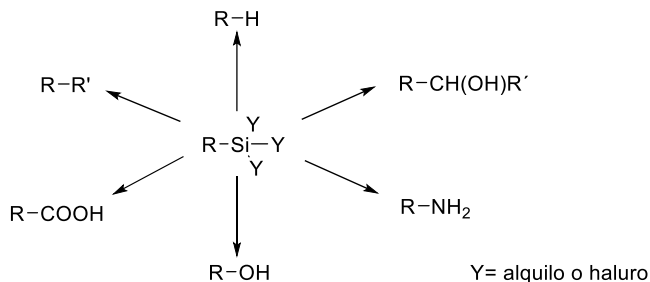
Los ésteres borónicos son intermedios sintéticos muy versátiles. Junto con las conocidas reacciones de acoplamiento catalizadas por metales, el enlace C-B se puede transformar en C-O, C-N, C-C, permitiendo el acceso a una amplia variedad de compuestos orgánicos (esquema 1).



**Esquema 1.** Posibles transformaciones del enlace C-B.

Además, en los últimos años los ésteres borónicos han ganado importancia fuera del campo de la química orgánica sintética. La reciente salida al mercado del antitumoral Velcade®, el primer fármaco comercializado que contiene una unidad de ácido borónico en su estructura, ha suscitado un interés creciente en la industria farmacéutica por estos compuestos. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos métodos sintéticos que permitan generar enlaces C-B de forma eficiente es un área de creciente interés en química orgánica. En la última década, las reacciones de borilación catalizadas por cobre se han convertido en una herramienta sintética muy potente para la formación de enlaces C-B. De hecho, el creciente número de publicaciones en este campo de la química durante los últimos años, confirma la importancia de este tipo de transformaciones. El bajo coste y toxicidad del cobre comparado con otros metales de transición, junto con la reactividad única que presentan los complejos de cobre-boro, convierten estas reacciones en transformaciones muy atractivas. El carácter nucleófilo de las especies de boro intermedias permite crear enlaces C-B no accesibles utilizando métodos más tradicionales en los que el boro presenta un marcado carácter electrófilo.

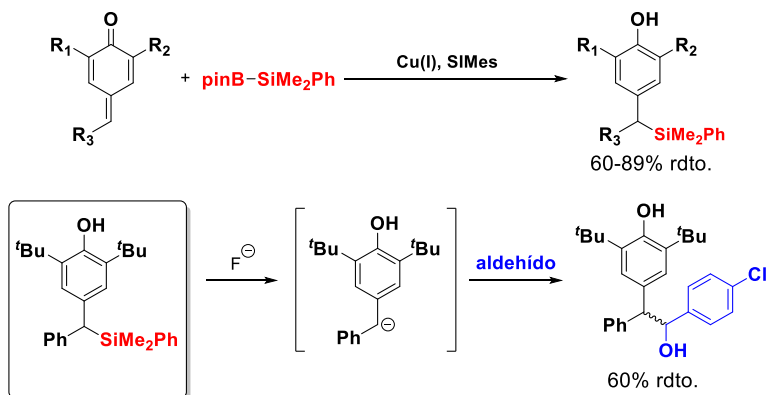
Al igual que los ésteres borónicos, los compuestos organosililados son intermediarios sintéticos muy versátiles. Junto con las conocidas reacciones de acoplamiento catalizadas por metales, el enlace C-Si se puede transformar en C-O, C-N, C-C, permitiendo el acceso a una amplia variedad de compuestos orgánicos (esquema 2).



**Esquema 2.** Posibles transformaciones del enlace C-Si.

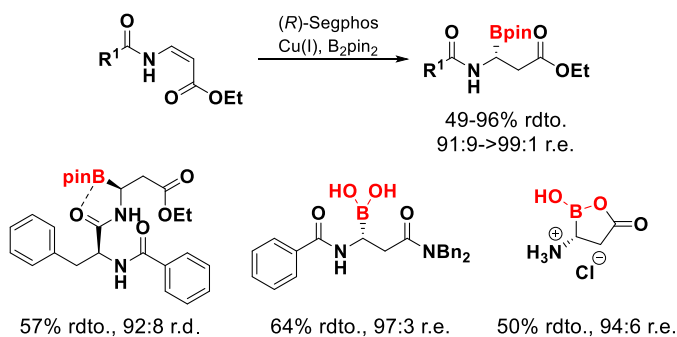
En la última década, las reacciones de sililación catalizadas por cobre se han convertido en una herramienta sintética muy potente para la formación de enlaces C-Si. De hecho, el creciente número de publicaciones en este campo de la química durante los últimos años, confirma la importancia de este tipo de transformaciones. El bajo coste y toxicidad del cobre comparado con otros metales de transición, junto con la reactividad única que presentan los complejos de cobre-silicio, convierten estas reacciones en transformaciones muy atractivas.

En este contexto, en esta tesis doctoral hemos profundizado en el desarrollo de nuevas reacciones de formación de enlaces carbono-heteroátomo catalizadas por cobre. En el primer capítulo, hemos desarrollado la sililación 1,6 de *para*-quinometanos. Este método complementa la síntesis de sililos dibencílicos, en donde hemos podido demostrar que estos sililos son intermediarios sintéticos de carbaniones dibencílicos (esquema 3).



**Esquema 3.** Síntesis de sililos dibencilicos y funcionalización del enlace C-Si.

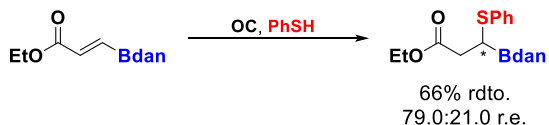
En el segundo capítulo, hemos desarrollado un nuevo método de síntesis asimétrica de  $\alpha$ -aminoboronatos obteniendo dichos compuestos con buenos rendimientos y altas relaciones enantioméricas. Además esta metodología puede aplicarse a la síntesis de dipéptidos que contienen boro en su estructura y a hemiboronatos (esquema 4).



**Esquema 4.** Síntesis de  $\alpha$ -aminoboronatos.



Finalmente, en el tercer capítulo se esta desarrollando la síntesis enantioselectiva de  $\alpha$ -tioboronatos vía sulfa-Michael organocatalitica. Dicho capítulo se encuentra en estudio y hasta la fecha el mejor resultado obtenido es de un 66% de rendimiento y una relación enantiomérica de 79:21 (esquema 5).



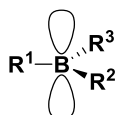
**Esquema 5.** Síntesis de  $\alpha$ -tioboronatos.

# Introducción

## Introducción

### Perspectiva general del boro

El boro es el quinto elemento de la tabla periódica. Tiene tres electrones de valencia y la siguiente configuración electrónica en estado fundamental  $1s^2 2s^2 2p^1$ . Los compuestos organoborados en su mayoría, son compuestos trivalentes neutros que presentan hibridación  $sp^2$  y un orbital p vacío perpendicular al plano de la molécula (figura 1). Este orbital es el que confiere un carácter electrófilo al boro que es isoelectrónico con los carbocationes.<sup>1</sup>



**Figura 1.** Estructura trigonal plana de los compuestos organoborados.

Los compuestos organoborados son aquellos compuestos orgánicos que presentan un enlace C-B. Este tipo de enlace no se encuentra presente en la naturaleza. En 1860, Frankland y Duppa<sup>2</sup> fueron los pioneros en la síntesis y aislamiento de ácidos borónicos. No fue hasta principios del siglo XX cuando se empezaron a utilizar. Así entre los años 1912 y 1936, Stock y col.<sup>3</sup> establecieron la química del boro. De esta manera, desarrollaron técnicas de vacío con las que poder preparar y manipular hidruros de boro volátiles y altamente explosivos como  $B_2H_6$ ,  $B_4H_{10}$ ,  $B_5H_9$ ,  $B_5H_{11}$  y  $B_6H_{10}$ . Intrigado por estos compuestos, Lipscomb determinó la estructura de estos compuestos

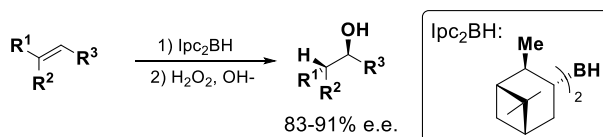
<sup>1</sup> Ingleson, M. J. Fundamental and Applied Properties of Borocations. En *Synthesis and Application of Organoboron Compounds*; Fernández, E., Whiting, A. Ed.; Springer International Publishing: Switzerland, **2015**; pp 39-71.

<sup>2</sup> a) Frankland, E.; Duppa, B. F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *115*, 319-322; b) Frankland, E.; Duppa, B. F. *Proc. R. Soc. Lond.* **1860**, *10*, 568-570; c) Frankland, E.; Duppa, B. F. *J. Chem. Soc.* **1862**, *15*, 363-381.

<sup>3</sup> Stock, A.; Massenez, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1912**, *45*, 3539-3568.

mediante difracción de rayos X, lo que permitió exponer una nueva teoría de enlace<sup>4</sup> basada en la formación de enlaces de tres centros y dos electrones. Estos estudios fueron esenciales para poder explicar la naturaleza polihédrica de los hidruros de boro, por lo que fue galardonado en 1976 con el premio Nobel de química.

En la segunda parte del siglo XX tuvieron lugar las primeras aplicaciones de los hidruros de boro en el ámbito de la química orgánica. En 1956, Brown y col.<sup>5</sup> publicaron la primera hidroboración de olefinas teniendo un impacto tan grande en la química orgánica que desde entonces se han desarrollado un amplio número de nuevas reacciones. La química del boro supuso un paso clave en el desarrollo de la síntesis asimétrica moderna. Fue en 1961 con el descubrimiento de la hidroboración de derivados de cis-2-buteno, llevada a cabo por Brown y Zweifel,<sup>6</sup> cuando se obtuvo un control sobre los reactivos de boro. Esta hidroboración supuso el primer proceso químico en donde se obtuvieron excesos enantioméricos en el rango de los obtenidos en catálisis enzimática (esquema 1).



**Esquema 1.** Primera hidroboración asimétrica.

Brown desarrolló el potencial de la formación de nuevos enlaces C-B, que podían aplicarse a la síntesis de nuevos compuestos orgánicos<sup>7</sup> debido a su

<sup>4</sup> Lipscomb, W. N. *Pure. Appl. Chem.* **1972**, 29, 493-511.

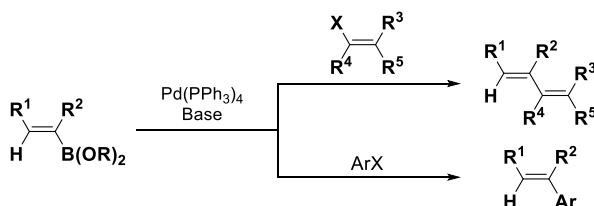
<sup>5</sup> (a) Brown, H. C.; Rao, B. C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5694-5695. (b) Wang, Z. Brown Hydroboration. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons: Hoboken, **2009**; pp 536-543.

<sup>6</sup> Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 486-487.

<sup>7</sup> Brown, H. C. *Organic Syntheses via Boranes*; Wiley: New York, **1975**.

versatilidad, ya que se podía transformar en enlace C-O, C-N, C-C o C-X. Dichos estudios fueron reconocidos con el premio Nobel de química en 1979.

Cuando la reacción de hidroboración fue aplicada a alquinos, se consiguió sintetizar alquenildiboranos estereodefinidos. De esta manera, numerosos grupos de investigación intentaron sin éxito el uso de estos vinilboranos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio con haluros de alquino. En cambio, Suzuki y col.<sup>8</sup> en vez de utilizar alquenilboranos emplearon con éxito organoboratos que fueron sintetizados a partir de alquenilboranos, y posteriormente ácidos borónicos (esquema 2). Esta reacción supuso un gran avance en síntesis orgánica, convirtiéndose en una importante herramienta tanto a nivel de laboratorio como industrial.<sup>9</sup> En 2010, Suzuki, Heck y Negishi recibieron el premio Nobel en química por sus estudios en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.



**Esquema 2.** Reacción de acoplamiento-cruzado de Suzuki.

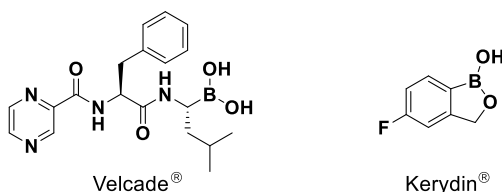
Debido a que la química del boro fue reconocida con tres premios nobel, cabía pensar que esta química había alcanzado su máximo desarrollo. Sin

<sup>8</sup> a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.

<sup>9</sup> a) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473; b) Sun, H. Y.; Hall, D. G. At the Forefront of the Suzuki-Miyaura Reaction: Advances in Stereoselective Cross-Couplings. En *Synthesis and Application of Organoboron Compounds*; Fernández, E., Whiting, A. Ed.; Springer International Publishing: Switzerland, **2015**; pp 221-242; c) Hussain, I.; Capricho, J.; Yawer, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3320-3349; d) Das, P.; Linert, W. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *311*, 1-23; e) Almond-Thynne, J.; Blakemore, D. C.; Pryde, D. C.; Spivey, A. C. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 40-62; f) Sydes, M. O. *Catalysts* **2017**, *7*, 35-48.

embargo, en los últimos 20 años, han surgido numerosas publicaciones aplicando las reacciones de borilación o el uso de compuestos organoborados, lo que demuestra que la química del boro sigue siendo un área de máximo interés.

No cabe duda de que el boro está jugando un importante papel en el descubrimiento de nuevos fármacos como el anticancerígeno Velcade® o el fungicida Kerydin® (figura 2), los cuales son los primeros fármacos en el mercado que contenían la unidad de ácido borónico en su estructura. Algunos derivados de boro están presentes en polímeros funcionalizados<sup>10</sup>, nanotubos son conocidos como portadores de <sup>10</sup>B para la terapia de captura de neutrones.<sup>11</sup>



**Figura 2.** Fármacos comerciales que contienen un átomo de boro en su estructura.

## Ácidos borónicos y sus derivados

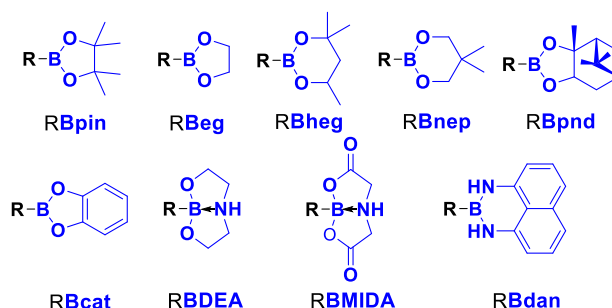
Los ácidos borónicos son intermedios sintéticos muy importantes en química orgánica.<sup>12</sup> En estos compuestos organoborados el átomo de boro está unido a un resto orgánico mediante un enlace C-B y a dos sustituyentes hidroxilos.

<sup>10</sup> a) Matsumi, N.; Naka, K.; Chujo Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5112-5113; b) Matsumi, N.; Naka, K.; Chujo Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10776-10777; c) Entwistle, C. D.; Marder, T. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2927-2931.

<sup>11</sup> a) Barth, R. F.; Soloway, A. H.; Brugger, R. M. *Cancer Invest.* **1996**, *14*, 534-550; b) Yura, Y.; Fujita, Y. *Oral Science International* **2013**, *10*, 9-14.

<sup>12</sup> Meng, F.; McGrath, K. P.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2014**, *513*, 367-374.

En el caso de los ésteres borónicos, también conocidos como boronatos, el átomo de boro está unido a dos alcóxidos y un carbono. Los ésteres borónicos son más polares, más estables y fáciles de manejar debido a que no pueden formar enlaces de hidrógeno. Aquellos que presentan un sustituyente cíclico impedido son más estables que los presentan sustituyentes acíclicos por un factor de entropía. Los ésteres borónicos más comunes (figura 3)<sup>13</sup> son el etilenglicol (Beg), el pinacol (Bpin), el neopentil (Bnep), el hexilenglicol (Bheg), el pinanodiol (BPnd) y el catecol (Bcat) que se obtienen a partir de los correspondientes dioles. Algunos de ellos, como el BPnd, han sido utilizados como inductores de quiralidad en síntesis asimétrica.<sup>14</sup> En estos últimos años, también se han sintetizado ésteres borónicos con enlace B-N, como son los derivados de dietanolamina (BDEA) y ácido *N*-metilaminodiacético (BMIDA) (figura 3). Estos compuestos son más estables frente a la hidrólisis y a la oxidación atmosférica debido al enlace dativo que presenan entre el par de electrones solitario del nitrógeno y el orbital p vacante del boro. Además la formación de productos con el boro unido a 1,8-diaminonaftaleno (figura 3) ha sido clave, debido a una menor reactividad, facilitando reacciones selectivas de acoplamiento cruzado para formar enlaces C-C.

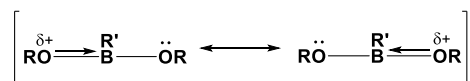


**Figura 3.** Ésteres borónicos más comunes.

<sup>13</sup> Hall, D. G. *Boronic Acids: Preparation and Application in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Boston, **2011**.

<sup>14</sup> a) Ramachandran, P. V.; Brown, H. C. Recent Advances in Borane Chemistry. En *Organoboranes for Syntheses*, ACS Symposium Series 783; American Chemical Society: Washington, DC, **2001**; pp 1-15; b) Matteson, D. S. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 10555-10607.

Al igual que los electrones solitarios del nitrógeno se coordinan con el orbital p vacante del boro, los átomos de oxígeno de los ácidos y ésteres borónicos también pueden formar estos enlaces dativos. De esta manera, los enlaces B-O adoptan un carácter similar al de un doble enlace, más fuerte que los enlaces C-O y C-B.<sup>15</sup> En los casos de los ácidos y ésteres borónicos, el orbital p vacante no puede recibir retrodonación de ambos oxígenos a la vez, por lo que su estructura electrónica se describe como un híbrido de resonancia (esquema 3).



**Esquema 3.** Formas resonantes de intermedios de enlace  $\pi$  dativo.

Tradicionalmente, la síntesis de los ésteres borónicos se ha basado en el uso de reactivos organometálicos como compuestos de litio<sup>16</sup> o reactivos de Grignard,<sup>17</sup> preparados *in situ* a partir de haluros de arilo (esquema 4, a). Debido a la alta reactividad de los sustratos, su uso presentaba una importante incompatibilidad de grupos funcionales. En 1995, Miyaura y col.<sup>18</sup> describieron la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de  $\text{B}_2\text{pin}_2$  y bromuros o yoduros de arilo obteniendo así ésteres arilborónicos (esquema 4, b). Esta metodología ofrecía un amplio alcance y una gran

<sup>15</sup> Sana, M.; Leroy, G.; Wilante, C. *Organometallics* **1991**, *10*, 264-270.

<sup>16</sup> Brown, H. C.; Cole, T. E. *Organometallics* **1983**, *2*, 1316-1319.

<sup>17</sup> a) Gilman, H.; Vernon, C. J. *Am. Chem. Soc.* **1926**, *48*, 1063-1066; b) Clary, J. W.; Rettenmaier, T. J.; Snelling, R.; Bryks, W.; Banwell, J.; Wipke, W. T.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9602-9610.

<sup>18</sup> a) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510; b) Ishiyama, T.; Itoh, Y.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447-3450; c) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 392-402; d) Miyaura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1535-1553; e) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Rec.* **2004**, *3*, 271-280.



tolerancia de grupos funcionales, permitiendo el uso triflatos o haluros de vinilo,<sup>19</sup> arilo,<sup>20</sup> alilo<sup>21</sup> o bencilo.<sup>22</sup>

La hidroboración catalizada por metales<sup>23</sup> y adición de compuestos diborados a diferentes compuestos insaturados, es otra estrategia empleada para preparar ésteres alquil y alquénilborónicos (esquema 4, c). Los mejores catalizadores para llevar a cabo las reacciones de diboración eran los complejos de platino, pero empleando otros metales como el oro,<sup>24</sup> el rodio,<sup>25</sup> el iridio<sup>26</sup> o el paladio<sup>27</sup> la reacción puede llevarse a cabo con éxito. El alcance estructural de este tipo de reacción es muy amplio, usando alquenos,<sup>28</sup> alquinos,<sup>29</sup> alenos,<sup>30</sup> carbonilos<sup>31</sup> e iminas<sup>32</sup> como materiales de partida.

<sup>19</sup> a) Takahashi, K.; Takagi, J.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2000**, 126-127; b) Takagi, J.; Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001-8006.

<sup>20</sup> a) Ishiyama, T.; Itoh, Y.; Kitano, Y.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447-3450; b) Fürstner, A.; Seidel, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541-543; c) Billingsley, K. L.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359-5363.

<sup>21</sup> Zhang, P.; Roundtree, I. A.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1416-1419.

<sup>22</sup> Ishiyama, T.; Ohashi, Z.; Ahiko, T.-A.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2002**, 780-781.

<sup>23</sup> a) Beletskaya, I.; Pelter, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4957-5026; b) Crudden, C. M.; Edwards, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695-4712.

<sup>24</sup> Baker, R. T.; Nguyen, P.; Marder, T. B.; Westcott, S. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1336-1338.

<sup>25</sup> Nguyen, P.; Coapes, R. B.; Woodward, A. D.; Taylor, N. J.; Burke, J. M.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *652*, 77-85.

<sup>26</sup> Xu, L.; Zhang, S.; Li, P. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8848-8858.

<sup>27</sup> Yang, F.-Y.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 761-762.

<sup>28</sup> a) Ishiyama, T.; Yamamoto, M.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **1996**, 2073-2074; b) Ishiyama, T.; Yamamoto, M.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **1997**, 689-690; c) Iverson, C. N.; Smith, M. R. *Organometallics* **1997**, *16*, 2757-2759.

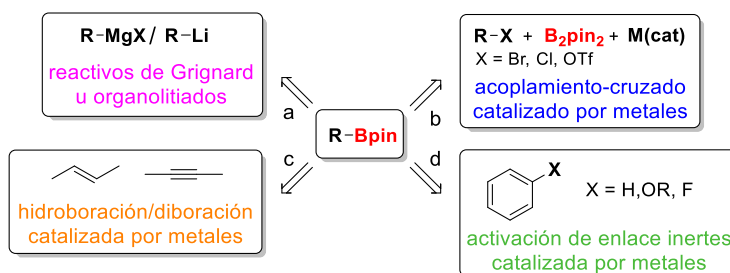
<sup>29</sup> Ishiyama, T.; Matsuda, N.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11018-11019.

<sup>30</sup> Ishiyama, T.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2357-2360.

<sup>31</sup> Lawson, Y. G.; Lesley, M. J. G.; Norman, N. C.; Rice, C. R.; Marder, T. B. *Chem. Commun.* **1997**, 2051-2052.

<sup>32</sup> Cameron, T. M.; Baker, R. T.; Westcott, S. A. *Chem. Commun.* **1998**, 2395-2396.

Recientemente, ha surgido la borilación directa de enlaces C-H, permitiendo la preparación de aril y alquilboronatos (esquema4, d).<sup>33</sup> La principal ventaja que presenta esta nueva estrategia es el uso de arenos en lugar de haluros de arilo. El metal más empleado en este tipo de borilación es el iridio,<sup>34</sup> aunque también se han empleado con éxito el paladio,<sup>35</sup> el rodio<sup>36</sup> y el renio<sup>37</sup>. Además, la borilación directa de otros enlaces inertes como el C-F de fluoruros de arilo o el C-O de derivados del anisol, pueden ser convertidos en enlaces C-B (esquema 4, d).<sup>38</sup>



Esquema 4. Síntesis de ésteres borónicos.

<sup>33</sup> a) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 680, 3-11; b) Mkhaliid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 890-931; c) Neeve, E. C.; Geier, S. J.; Mkhaliid, I. A. I.; Westcott, S. A.; Marder, T. B. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 9091-9161; d) Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 3229-3243.

<sup>34</sup> a) Iverson, C. N.; Smith, M. R., III. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7696-7697; b) Cho, J. Y.; Iverson, C. N.; Smith, M. R. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12868-12869; c) Cho, J.-Y.; Tse, M. K.; Holmes, D.; Maleczka, R. E., Jr.; Smith, M. R., III. *Science* **2002**, 295, 305-308; d) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 390-391; e) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Yonekawa, Y.; Hartwig, J. F.; Miyaura, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1103-1106; f) Coventry, D. N.; Batsanov, A. S.; Goeta, A. E.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B.; Perutz, R. N. *Chem. Commun.* **2005**, 2172-2174; g) Kikuchi, T.; Nobuta, Y.; Umeda, J.; Yamamoto, Y.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4967-4971.

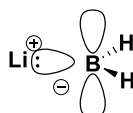
<sup>35</sup> Ishiyama, T.; Ishida, K.; Takagi, J.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2001**, 30, 1082-1083.

<sup>36</sup> Chen, H. Y.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science* **2000**, 287, 1995-1997.

<sup>37</sup> Chen, H.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3391-3393.

<sup>38</sup> a) Liu, X. W.; Echavarren, J.; Zarate, C.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 12470-12473; b) Zarate, C.; Manzano, R.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6754-6757; c) Mao, L.; Szabó, K. J.; Marder, T. B. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1204-1207.

A pesar de la cantidad de publicaciones reportadas para la síntesis de ésteres borónicos, la mayoría se basan en la naturaleza electrófila del átomo de boro. En 2006 Segawa, Yamashita y Nozaki<sup>39</sup> establecieron que algunos complejos de boro pudieran actuar como nucleófilos, además fueron los primeros en aislar y caracterizar un complejo de borillitio. El enlace B-Li que presentan estos complejos está altamente polarizado confiriendo al boro el carácter nucleófilo (esquema 5).



**Esquema 5.** Polarización del enlace B-Li.

Debido a la inestabilidad de estos compuestos, Nozaki y col.<sup>40</sup> convirtieron el complejo de borillitio en un borilmagnesiano. Dicha síntesis ha sido estudiada recientemente por Weetman y col.<sup>41</sup> Este concepto amplió las herramientas en la síntesis de ésteres borónicos<sup>42</sup> y desde entonces se han estudiado nuevas estrategias sintéticas para la síntesis de especies nucleófilas de boro. Muchas de estas especies fueron generadas *in situ* a partir de compuestos comerciales borados y el uso de organocatalizadores o metales de transición,<sup>43</sup>

<sup>39</sup> a) Segawa, Y.; Yamashita, M.; Nozaki, K. *Science* **2006**, *314*, 113-115; b) Marder, T. B. *Science* **2006**, *314*, 69-70; c) Braunschweig, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1946-1948; d) Segawa, Y.; Suzuki, Y.; Yamashita, M.; Nozaki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16069-16079; e) Para estudios teóricos, ver: Cheung, M. S.; Marder, T. B.; Lin, Z. *Organometallics* **2011**, *30*, 3018-3028.

<sup>40</sup> Yamashita, M.; Suzuki, Y.; Segawa, Y.; Nozaki K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9570-9571.

<sup>41</sup> Pécharman, A.-F.; Colebatch, A. L.; Hill, M. S.; McMullin, C. L.; Mahon, M. F.; Weetman, C. *Nature Commun.* **2017**, *8*, 15022-15029.

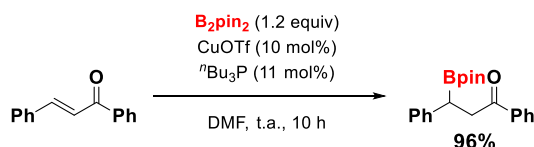
<sup>42</sup> a) Dang, L.; Lin, Z.; Marder, T. B. *Chem. Commun.* **2009**, 3987-3995; b) Cid, J.; Gulyás, H.; Carbó, J. J.; Fernández, E. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3558-3570; c) Yamashita, M.; Nozaki K. Boryl Anions. En *Synthesis and Application of Organoboron Compounds*; Fernández, E., Whiting, A. Ed.; Springer International Publishing: Switzerland, **2015**; pp 1-38.

<sup>43</sup> Para la activación de compuestos de diboro con bases de Lewis, ver: a) Lee, K. S.; Zhugralin, A. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7253-7255; b) Bonet, A.; Gulyás, H.; Fernández, R.

siendo el cobre el que mejor resultados ha proporcionado en las reacciones de hidroboración.

### Reacciones de borilación catalizadas por cobre

En el año 2000, Hosomi y col.<sup>44</sup> publicaron la primera  $\beta$ -borilación catalizada por cobre de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas usando  $B_2pin_2$  (esquema 6). Esta nueva estrategia ofrecía ventajas frente al uso de rodio y paladio, como el uso de un catalizador más económico y además las reacciones se podían llevar a temperatura ambiente. Para que la reacción tuviera lugar era necesario el uso de una fosfina como ligando del catalizador de cobre.



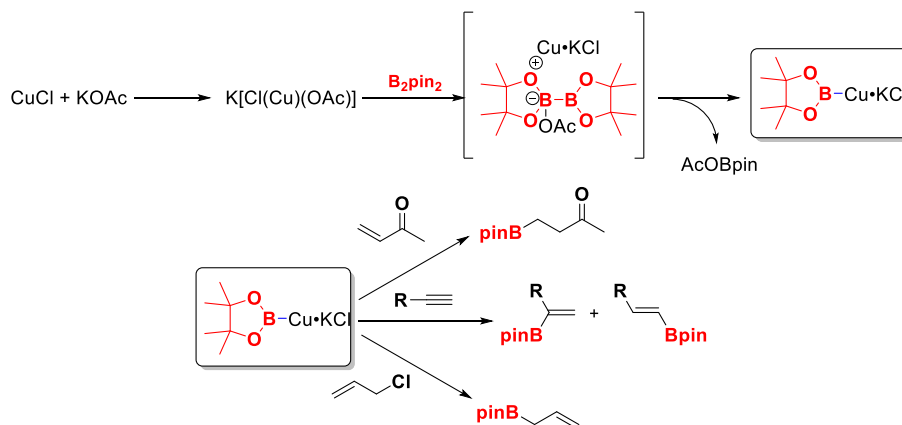
**Esquema 6.** Borilación catalizada por cobre de Hosomi.

En ese mismo año, Miyaura y col.<sup>45</sup> llevaron a cabo la hidroboración de diferentes compuestos insaturados empleando  $CuCl$ ,  $LiCl$  y  $AcOK$  como base, donde propusieron la formación *in situ* de la especie  $[B_2pin_2OAc]$  como especie catalíticamente activa (esquema 7).

E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5130-5134; c) Bonet, A.; Pubill-Ulldemolins, C.; Bo, C.; Gulyás, H.; Fernández, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7158-7161; d) Wu, H.; Radomkit, S.; O'Brien, J. M.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 8277-8285; e) Kleeberg, C.; Crawford, A. G.; Batsanov, A. S.; Hodgkinson, P.; Apperley, D. C.; Cheung, M. S.; Lin, Z.; Marder, T. B. *J. Org. Chem.*, **2013**, *77*, 785-789; f) Sanz, X.; Lee, G. M.; Pubill-Ulldemolins, C.; Bonet, A.; Westcott, S. A.; Gulyás, H.; Bo, C.; Fernández, E. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7004-7010; g) Cuenca, A. B.; Shishido, R.; Ito, H.; Fernández, H. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 415-430.

<sup>44</sup> Ito, H.; Yamanaka, H.; Tateiwa, J.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6821-6825.

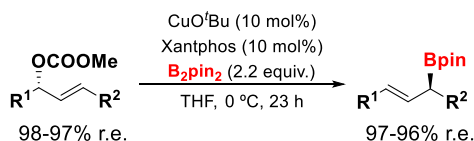
<sup>45</sup> a) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 982-983; b) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *625*, 47-53.



Esquema 7. Reacción de hidroboração de Miyaura.

En ambos casos se sintetizaron por primera vez especies nucleófilas de borilcobre a partir de sales de cobre (I) y  $\text{B}_2\text{pin}_2$ .

No es hasta 2005, cuando Sawamura y col.<sup>46</sup> desarrollaron la primera borilación de cobre catalizada por cobre de manera enantioespecífica transformando carbonatos alílicos en boronatos alílicos (esquema 8).



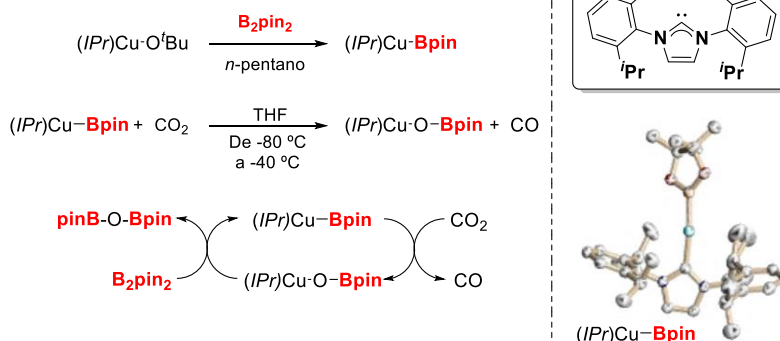
Esquema 8. Borilación catalizada por cobre de carbonatos alílicos.

En ese mismo año, Sadighi y col.<sup>47</sup> aislaron y determinaron por primera vez la estructura de una especie de cobre-boro que permitía la reducción de  $\text{CO}_2$  a  $\text{CO}$  (esquema 9). En 2006, el mismo grupo de investigación<sup>48</sup> aplicó estas especies de cobre-bor en la 1,2-diboración de aldehídos.

<sup>46</sup> Ito, H.; Kawakami, C.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16034-16035.

<sup>47</sup> Laitar, D. S.; Mueller, P.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17196-17197.

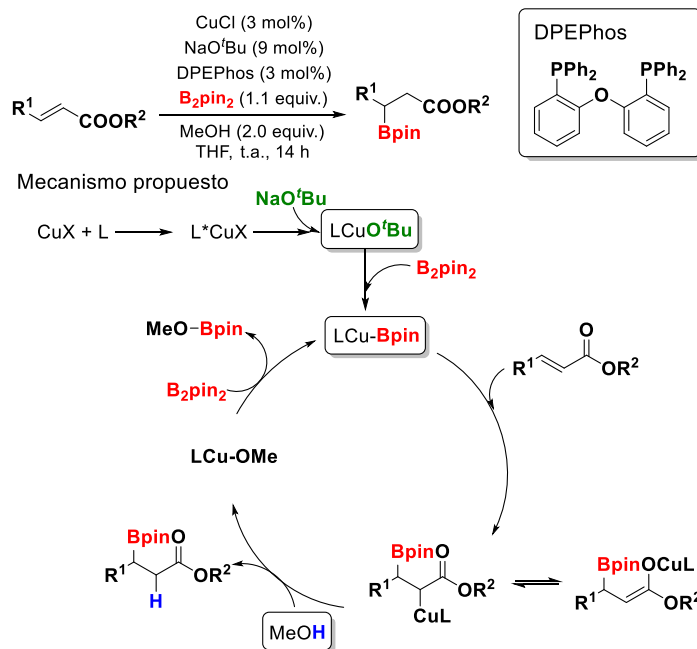
<sup>48</sup> Laitar, D. S.; Tsui, E. Y.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11036-11037.



**Esquema 9.** Aislamiento de especies de borilcobre nucleófilas y reducción de CO<sub>2</sub>.

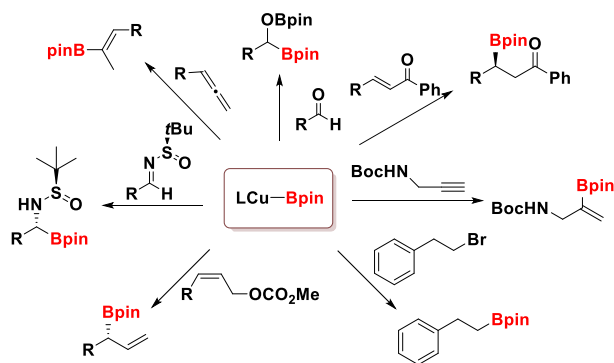
En 2006, Yun y col.<sup>49</sup> desarrollaron un protocolo eficiente para la adición conjugada catalizada por cobre de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> a compuestos carbonílicos α,β-insaturados (esquema 10). Una característica importante de este protocolo es el uso de alcoholes como aditivos para incrementar la velocidad de la reacción. La presencia de un alcohol permite que el enolato de cobre se protone formando el alcóxido de cobre, el cual volvería a regenerar el ciclo catalítico. Otra característica, es la generación in situ de un alcóxido de cobre formado a partir de NaO<sup>t</sup>Bu y CuCl, resultando ser un método más conveniente desde el punto de vista experimental. Esos descubrimientos fueron cruciales para el desarrollo posterior de nuevas reacciones de borilación catalizadas por cobre.

<sup>49</sup> Mun, S.; Lee, J. E.; Yun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4887-4889.



**Esquema 10.** Adición conjugada de  $\text{B}_2\text{pin}_2$  a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

En los últimos años, el estudio de las reacciones de borilación catalizadas por cobre ha crecido exponencialmente. Muchas de las reacciones que previamente se habían conseguido con especies organometálicas de cobre para formar enlaces C-C se han podido llevar a cabo utilizando como intermedios especies catalíticas nucleófilas de borilcobre para la formación de enlaces C-B (esquema 11). Estas especies de borilcobre reaccionan con una amplia variedad de electrófilos como aldehídos, iminas, compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados, alquinos, alquenos y alenos. Debido al amplio alcance estructural de estas reacciones, una descripción detallada se escapa al alcance de la presente tesis doctoral, por lo que a continuación nos centraremos en las borilaciones más representativas de compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados.



Esquema 11. Uso de intermediarios borilcobres en síntesis orgánica.

Esta estrategia sintética ha resultado ser muy beneficiosa,<sup>50</sup> pudiendo aplicarse a la hidroboración de amidas,<sup>51</sup> aldehídos,<sup>52</sup> sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas,<sup>53</sup>  $\beta$ -carbonilacrilatos,<sup>54</sup>  $\gamma$ -imidoboronatos,<sup>55</sup> óxidos de fosfina  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>56</sup> y  $\gamma$ -amidoacrilatos.<sup>57</sup> Incluso los compuestos heterocíclicos como

<sup>50</sup> Para más ejemplos de la borilación catalizada por cobre de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, ver: a) Sim, H. S.; Feng, X.; Yun, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1939-1943; b) Feng, X.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2009**, 6577-6579; c) Hong, B.; Ma, Y.; Zhao, L.; Duan, W.; He, F.; Song, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1055-1062; d) Radomkit, S.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3387-3391; e) Jian, Q.; Guo, T.; Yu, Z. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 660-665; f) Wang, Q. D.; Yang, J. M.; Fang, D.; Ren, J.; Dong, B.; Zhou, B.; Zeng, B. B. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2587-2590; g) Zhou, J.; Liu, X.; Sun, Z. *Heterocycles*, **2016**, *92*, 944-953. Para más ejemplos de la borilación catalizada por cobre de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, ver: a) Park, J. K.; Lackey, H. H.; Rexford, M. D.; Kovnir, K.; Shatruck, M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5008-5011; b) Feng, X.; Yun, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13609-13612; c) Zhang, J. L.; Chen, L. A.; Xu, R. B.; Wang, C. F.; Ruan, Y. P.; Wang, A. E.; Huang, P. Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 492-498; d) He, Z. T.; Zhao, Y. S.; Tian, P.; Wang, C. C.; Dong, H. Q.; Lin, G. Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1426-1429; e) Jiang, Q.; Guo, T.; Yu, Z. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1951-1960.

<sup>51</sup> Chea, H.; Sim, H. S.; Yun, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 855-858.

<sup>52</sup> Pujol, A.; Calow, A. D. J.; Batsanov, A. S.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5122-5130.

<sup>53</sup> Moure, A. L.; Gómez-Arráyas, R.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6701-6703.

<sup>54</sup> Lee, J. C. H.; McDonald, R.; Hall, D. G. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 894-899.

<sup>55</sup> a) Solé, C.; Fernández, E. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1790-1793; b) Solé, C.; Whiting, A.; Gulys, H.; Fernández, E. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 376-384; c) Solé, C.; Tatla, A.; Mata, J. A.; Whiting, A.; Gulys, H.; Fernández, E. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14248-14257.

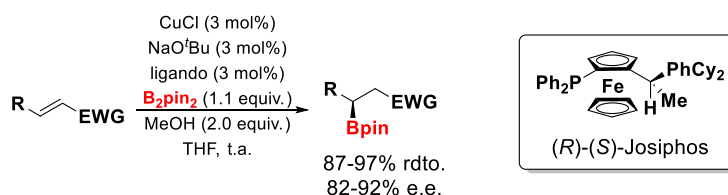
<sup>56</sup> Hornillos, V.; Vila, C.; Otten, E.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7867-7871.



los indoles con un grupo éster en posición 2, son buenos candidatos para llevar a cabo la hidroborcación.<sup>58</sup>

### Borilación catalizada por cobre de compuestos $\alpha,\beta$ -insaturados

La borilación de compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados es una de las transformaciones que más se ha estudiado. Tras determinar el importante papel que juegan los aditivos próticos en la velocidad de reacción demostrado por Yun y col.<sup>49</sup>, el desafío siguiente fue el desarrollo de la versión asimétrica de esta reacción. Así, en 2008, Yun y Lee<sup>59</sup> llevaron a cabo la borilación enantioselectiva de ésteres y nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando el ligando quiral (R)-(S)-Josiphos obteniendo los boronatos con excelentes rendimientos y altas enantioselectividades (esquema 12).



**Esquema 12.** Borilación enantioselectiva de ésteres, nitrilos y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturados.

En ese mismo año, Pérez, Fernández y col.<sup>60</sup> desarrollaron la  $\beta$ -borilación enantioselectiva de ésteres y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando carbenos de cobre *N*-heterocíclicos.

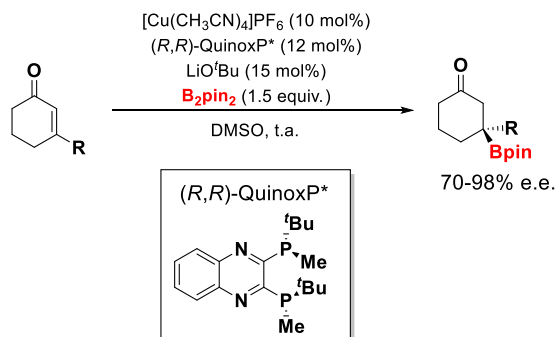
<sup>57</sup> a) Chen, L.; Zou, X.; Zhao, H.; Xu, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3676-3679; b) López, A.; Clark, T. B.; Parra, A.; Tortosa, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6272-6275. Capítulo 2 de la presente tesis.

<sup>58</sup> Kubota, K.; Hayama, K.; Iwamoto, H.; Ito, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8809-8813.

<sup>59</sup> Lee, J. E.; Yun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 145-147.

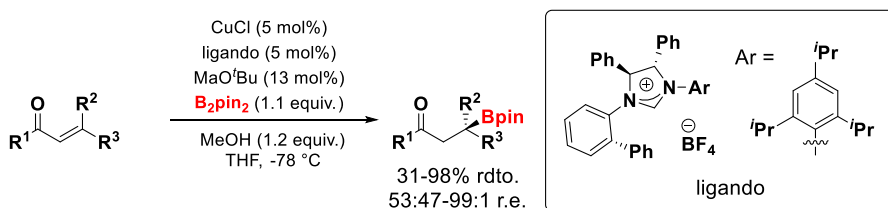
<sup>60</sup> Lillo, V.; Prieto, A.; Bonet, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Ramírez, J.; Pérez, P. J.; Fernández, E. *Organometallics* **2009**, *28*, 659-662.

En 2009, Kanai y Shibasaki<sup>61</sup> publicaron la hidroborcación asimétrica catalizada por cobre de cetonas cíclicas  $\alpha,\beta$ -insaturadas obteniendo organoboronatos terciarios enantioméricamente enriquecidos (esquema 13).



Esquema 13. Síntesis asimétrica de boronatos terciarios quirales.

Un año después, en 2010, el mismo grupo de investigación<sup>62</sup> llevó a cabo la borilación de enonas disustituidas catalizada por cobre empleando una diamina secundaria quiral obteniendo los correspondientes boronatos con excesos enantioméricos excelentes. Simultáneamente, Hoveyda y col.<sup>63</sup> publicaron la borilación de cetonas y tioésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados disustituidas en posición  $\beta$  catalizada por cobre empleando carbenos de cobre *N*-heterocíclicos obteniendo los correspondientes boronatos con excesos enantioméricos excelentes (esquema 14).



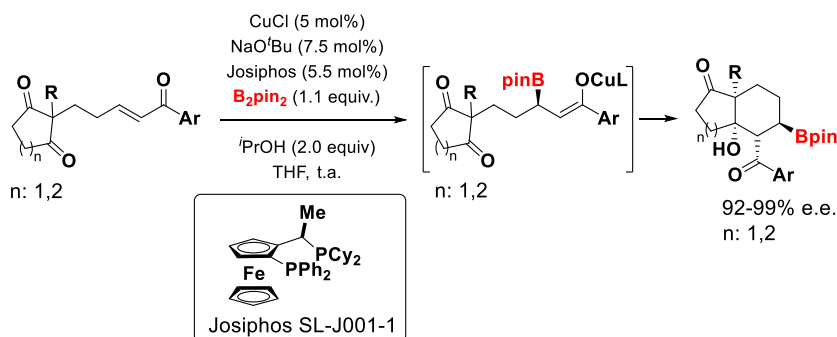
Esquema 14. Síntesis asimétrica de boronatos terciarios quirales.

<sup>61</sup> Chen, I. H.; Yin, L.; Itano, W.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11664-11665.

<sup>62</sup> Chen, I. H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4098-4101.

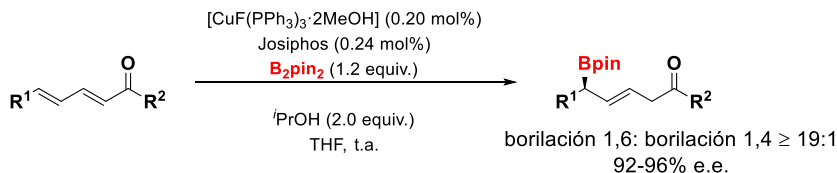
<sup>63</sup> O'Brien, J. M.; Lee, K. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10630-10633.

Además los intermedios de alquilcobre obtenidos *in situ* provenientes de las reacciones de hidrobioración se han utilizado como materiales de partida en otras reacciones. En 2012, Lam y col.<sup>64</sup> desarrollaron la ciclación aldólica borilativa asimétrica, capturando el enolato de cobre generado durante la adición conjugada con una cetona (esquema 15). La reacción de ciclación resultante dio lugar a productos bicíclicos con unas enantioselectividades excelentes.



**Esquema 15.** Ciclación aldólica borilativa enantioselectiva.

Finalmente, en 2014, el mismo grupo de investigación<sup>65</sup> desarrolló la borilación 1,6 catalizada por cobre de ésteres y cetonas  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados (esquema 16). La reacción tuvo lugar con una alta regioselectividad sobre la borilación 1,6 frente a la 1,4 sin necesidad de un sustituyente en posición  $\beta$  que bloquease dicha posición.



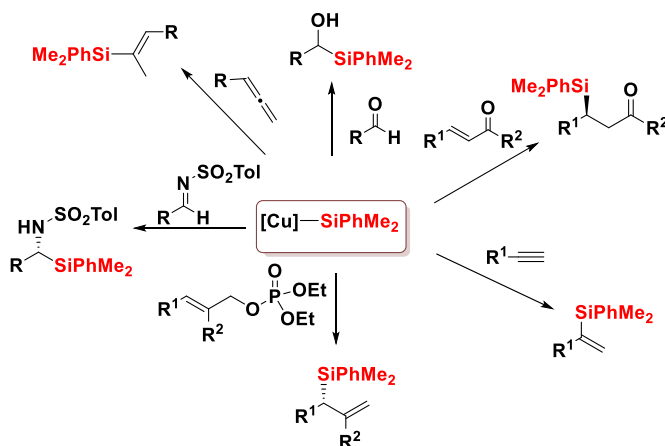
**Esquema 16.** Borilación 1,6 de ésteres y cetonas  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados.

<sup>64</sup> Burns, A. R.; González, J. S.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10827-10831.

<sup>65</sup> Luo, Y.; Roy, I. D.; Madec, A. G. E.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4186-4190.

## Reacciones de sililación catalizadas por cobre

En los últimos años, el estudio de las reacciones de sililación catalizadas por cobre ha crecido rápidamente. Así, el desarrollo llevado a cabo recientemente por diferentes grupos de investigación<sup>66</sup> de nuevos reactivos de boro-silicio, ha favorecido la extensión de la reactividad típica del  $B_2pin_2$  en las reacciones de hidrosililación vía complejos de silil-cobre. Estas especies de silil-cobre reaccionan con un amplio abanico de electrófilos permitiendo formar nuevos enlaces C-C (esquema 17). Debido al amplio alcance estructural de estas reacciones, en la presente tesis nos vamos a centrar en los ejemplos más relevantes de compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados y de compuestos  $\alpha,\beta,\gamma$ -insaturados dándose adiciones 1,4 y 1,6, respectivamente, del grupo sililo a dichos compuestos.



Esquema 17. Uso de intermediarios sililcobre en síntesis orgánica.

<sup>66</sup> a) Buynak, J. D.; Geng, B. *Organometallics* **1995**, *14*, 3112-3115; b) Sugimoto, M.; Matsuda, T.; Ito, Y. *Organometallics* **2000**, *19*, 4647-4649. c) Chang, K.-J.; D Rayabarapu, D. K.; Yang, F.-Y.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 126-131. d) Meng, F.; Jang, H.; Hoveyda, A. H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *19*, 3204-3214. e) Cirriez, V.; Rasson, C.; Hermant, T.; Petriguet, J.; Diaz Alvarez, J.; Robeyns, K.; Riant, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *19*, 1785-1788.; f) Oestreich, M.; Hartmann, E.; Mewald, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 402-441.

Estas metodologías sintéticas han resultado ser muy útiles<sup>67</sup>, pudiéndose aplicar a la sililación de aldehídos,<sup>68</sup> alenos,<sup>69</sup> alquinos,<sup>70</sup> iminas,<sup>71</sup> precursores alílicos<sup>72</sup> y precursores propargílicos.<sup>73</sup>

En 2011, Loh y col.<sup>74</sup> publicaron la hidrosililación de acetilenos utilizando el boro-silano Me<sub>2</sub>PhSi-Bpin como fuente de silicio, NaO<sup>t</sup>Bu como base, CuCl, MeOH y Jonhphos como ligando dando lugar a los correspondientes vinilsilanos en buenos rendimientos (esquema 18). Además, fueron capaces de proponer un mecanismo de reacción en donde la generación del complejo de Cu-Si proviene de una metátesis de enlace sigma entre el alcóxido de cobre y el sililborano. A continuación, el complejo de Cu-Si se coordina al alquino, que

<sup>67</sup> Para ver más sililaciones catalizadas por cobre de compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados ver: a) Harb, H. Y.; Collins, K. D.; Garcia Altur, J. V.; Bowker, S.; Campbell, L.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5446-5449; b) Pace, V.; Rae, J. P.; Harb, H. Y.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5150-5152.

<sup>68</sup> a) Kleeberg, C.; Feldman, E.; Hartmann, E.; Vyas, D. J.; Oestreich, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13538; b) Cirriez, V.; Rasson, C.; Hermant, T.; Petriguet, J.; Díaz Álvarez, J.; Robeyns, K.; Riant, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1785-1788.

<sup>69</sup> a) Xu, Y.-H.; Wu, L.-H.; Wang, J.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7195-7197; b) Rae, J.; Hu, Y. C.; Procter, D. J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13143-13145.

<sup>70</sup> a) Vyas, D. J.; Haszra, C. K.; Oestreich, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4462-4465; b) Fujihara, T.; Tani, Y.; Semba, K.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11487-11490; c) García-Rubia, A.; Romero-Revilla, J. A.; Mauleón, P.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6857-6865.

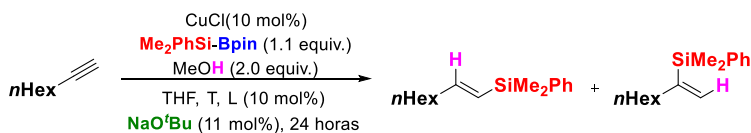
<sup>71</sup> a) Vyas, D. J.; Fröhlich, Oestreich, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2094-2097; b) Hensel, A.; Nagura, K.; Delvos, L. B.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4964-4967.

<sup>72</sup> a) Vyas, D. J.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8513-8515; b) Vyas, D. J.; Oestreich, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 568-570; c) Hazra, C. K.; Irran, E.; Oestreich, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4903-4908; d) Delvos, L. B.; Vyas, D. J.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4650-4653.

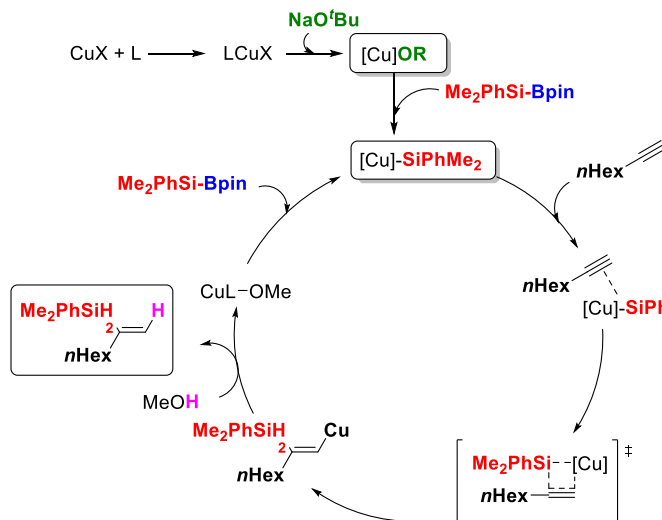
<sup>73</sup> a) Ohmiya, H.; Ito, H.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5618-5620; b) Vyas, D. J.; Hazra, C. K.; Oestreich, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4462-4465; c) Hazra, C. K.; Oestreich, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4010-4013.

<sup>74</sup> Wang, P.; Yeo, X.-L.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1254-1256.

tras sufrir una inserción mediante un estado de transición de cuatro miembros da lugar a la especie de vinil cobre. Finalmente, tras una protonación con metanol se obtiene el producto de hidrosililación deseado.



Mecanismo propuesto

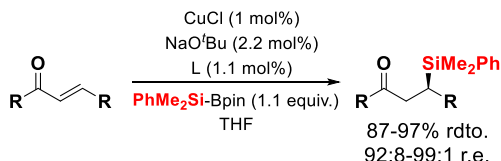


**Esquema 18.** Mecanismo propuesto para hidrosililaciones utilizando sililboranos.

### Sililación catalizada por cobre de compuestos $\alpha,\beta$ -insaturados

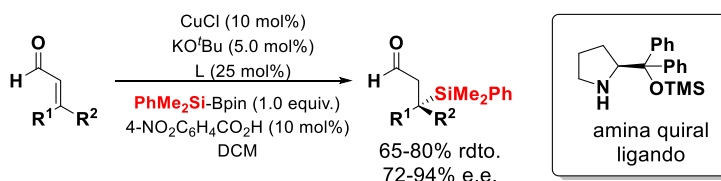
La sililación de compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados es una de las transformaciones que más se han estudiado. Tras establecer el importante papel que juegan los aditivos próticos en la velocidad de reacción demostrado por Oshima, el siguiente desafío fue el desarrollo de la versión asimétrica de esta reacción. Así, en 2010, Hoveyda y Lee<sup>75</sup> llevaron a cabo la sililación enantioselectiva de cetonas cíclicas y acíclicas  $\alpha,\beta$ -insaturadas obteniendo los productos de sililación con excelentes relaciones enantioméricas (esquema 19).

<sup>75</sup> Lee, K.-S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2898-2900.



**Esquema 19.** Sililación enantioselectiva de cetonas cíclicas y acíclicas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Un año más tarde, en 2011, Córdova y col.<sup>76</sup> desarrollaron la sililación enantioselectiva de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalizada por la combinación de cobre e ión iminio a partir de una amina quirál (esquema 20).



**Esquema 20.** Sililación enantioselectiva de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

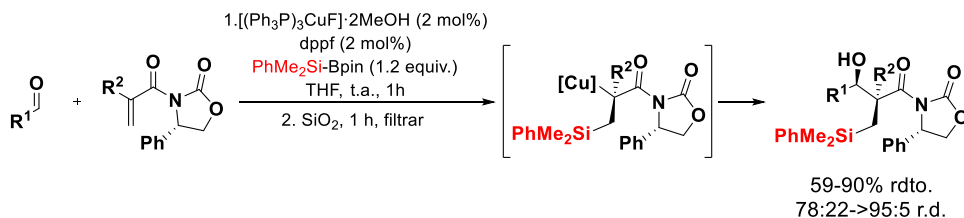
En 2012, Calderone y Santos<sup>77</sup> publicaron la sililación de ésteres, cetonas, nitrilos, aldehídos y sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas catalizada por cobre (II) bajo condiciones aeróbicas y usando agua como disolvente. Bajo estas condiciones obtuvieron los productos de sililación con buenos rendimientos.

Además los intermedios de alquilocobre obtenidos *in situ* provenientes de las reacciones de hidrosililación se han utilizado como materiales de partida en otras reacciones. Riant y col.<sup>78</sup>, en 2010, desarrollaron la reacción en dominó sililación/aldólica catalizada por cobre de oxazolidinonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas con aldehídos, en donde el intermedio de alquilocobre es capturado por el aldehído, obteniendo los productos deseados con buenos rendimientos y relaciones diastereoméricas de moderadas a buenas (esquema 21).

<sup>76</sup> Ibrahem, I.; Santoro, S.; Himo, F.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 245-252.

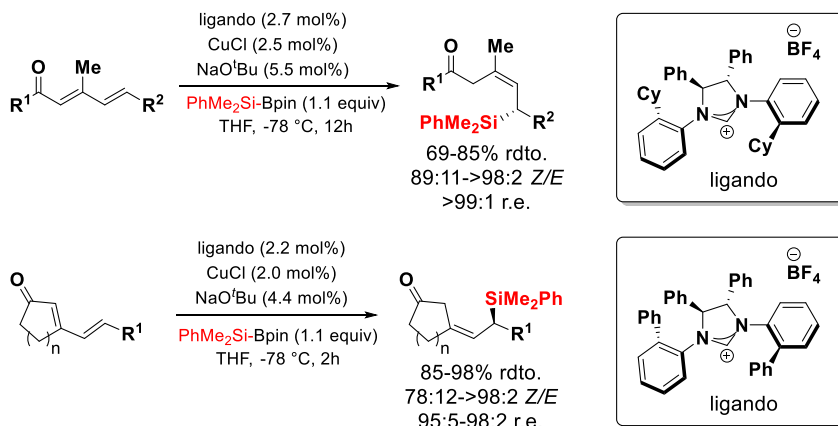
<sup>77</sup> Calderone, J. A.; Santos, W.L. *Org. Lett.* 2012, 14, 2090-2093.

<sup>78</sup> Welle, A.; Petrignet, J.; Tinant, B.; Wouters, J.; Riant, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10980-10983.



**Esquema 21.** Reacción dominó sililación/aldólica catalizada por cobre.

Finalmente, en 2012, Hoveyda y col.<sup>79</sup> llevaron a cabo la sililación 1,6-enantioselectiva de dienonas tanto cíclicas como acíclicas catalizadas por un carbeno quirál. En ambos casos, obtuvieron los productos deseados con buenos rendimientos y excelentes regioselectividades y enantioselectividades (esquema 22). Para que la adición 1,6 tuviera lugar, era necesario tener bloqueada la posición 4, para evitar así la adición 1,4.



**Esquema 22.** Sililación enantioselectiva de dienonas.

<sup>79</sup> Lee, K.-S.; Wu, H.; Haeflner, F.; Hoveyda, A. H. *Organometallics* **2012**, 31, 7823-7826.



# Capítulo 1

## Síntesis de silanos dibencílicos catalizada por cobre

## 1. Sililación catalizada por cobre de *para*-quinometanos: Nueva entrada a silanos dibencílicos

### 1.1. Introducción

#### 1.1.1. Diarilmetanos

Los diarilmetanos son los compuestos derivados del difenilmetano (**I**, figura 1). Estos derivados presentan un gran interés cuando su carbono dibencílico es terciario o cuaternario (**II**, figura 1). Según el tipo de enlace que une el carbono central con el tercer sustituyente, los diarilmetanos los podemos clasificar en compuestos que contienen un enlace carbono-heteroátomo (**III**, figura 1), 1,1-diarilalcanos (**IV**, figura 1), y triarilmetanos (**V**, figura 1) entre otros.

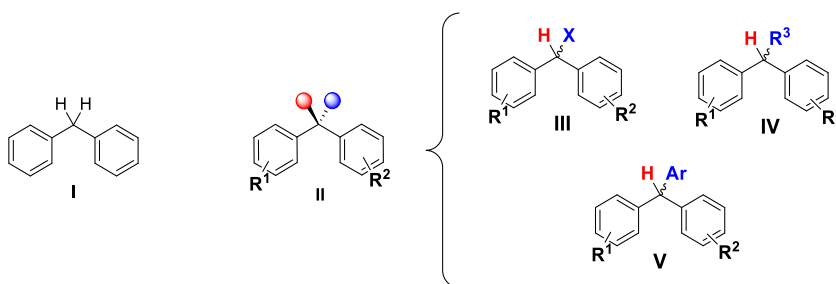
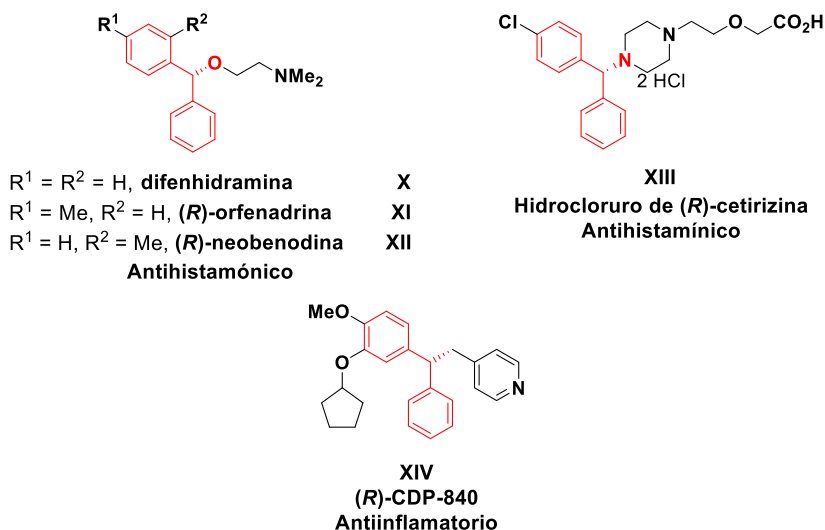


Figura 1. Derivados dibencílicos.

Los diarilcarbinoles, las diarilmetilaminas y los diarilmetanos son compuestos donde el carbono dibencílico se encuentra unido a un átomo de oxígeno, a un átomo de nitrógeno y a un átomo de carbono, respectivamente. Los derivados de estos tipos de compuestos son interesantes debido a que

presentan actividades farmacológicas como antistamínicos<sup>1</sup>, inhibidores de la síntesis del colesterol en ratas<sup>2</sup> o como antiinflamatorios.<sup>3</sup>



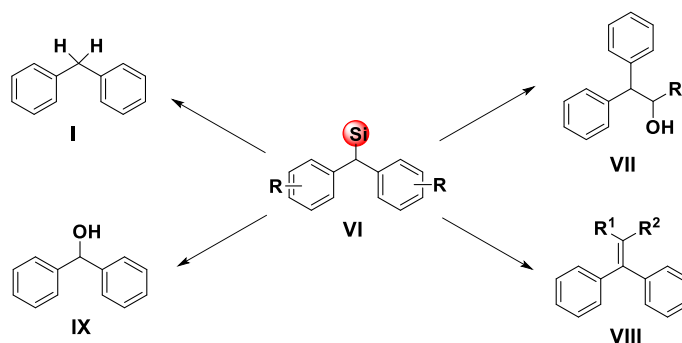
**Figura 2.** Derivados de diarilcarbinoles y diarilmetilaminas.

En este capítulo vamos a resaltar la importancia de los compuestos compuestos tipo **III**, que contienen un heteroátomo en la posición dibencílica, concretamente en los compuestos que contienen un átomo de silicio contiguo al carbono central formando un enlace C-Si (**VI**). Estos compuestos además son interesantes debido a su versatilidad sintética ya que se pueden obtener compuestos tipo **I**, derivados de diarilalcanos funcionalizados (**VII**, figura 3), alquenos (**VIII**, figura 3) o diarilcarbinoles (**IX**, figura 3).

<sup>1</sup> a) Rekker, R. F.; Timmerman, H.; A. F. Harms, A.F.; Nauta, W. T. *Arzneim.-Forsch.*, **1971**, 21, 688-691; b) Corey, E.; Helal, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4837-4840; c) Devalia, J. L.; De Vos, C.; Hanotte, F.; Baltes, E. *Allergy*, **2001**, 56, 50-57

<sup>2</sup> Miki, T.; Kori, M.; Mabuchi, H.; Tozawa, R.; Nishimoto, T.; Sugiyama, Y.; Teshima, K.; Yukimasa, H. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4571-4580.

<sup>3</sup> Guay, D.; Hamel, P.; Blouin, M.; Brideau, C.; Chan, C. C.; Chauret, N.; Ducharme, Y.; Huang, Z.; Girard, M.; Jones, T. R.; Laliberté, F.; Masson, P.; McAuliffe, M.; Piechuta, H.; Silva, J.; Young, R.; Girard, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1457-1461.

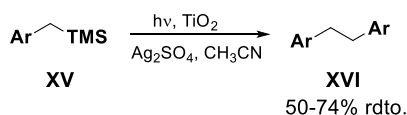


**Figura 3.** Versatilidad sililos dibencílicos.

A continuación, expondremos en más detalle las diferentes transformaciones sintéticas que pueden sufrir tanto los sililos bencílicos como los sililos dibencílicos. En primer lugar, comenzamos con las aplicaciones sintéticas de los bencil silanos.

### 1.1.2. Versatilidad de los silanos bencílicos

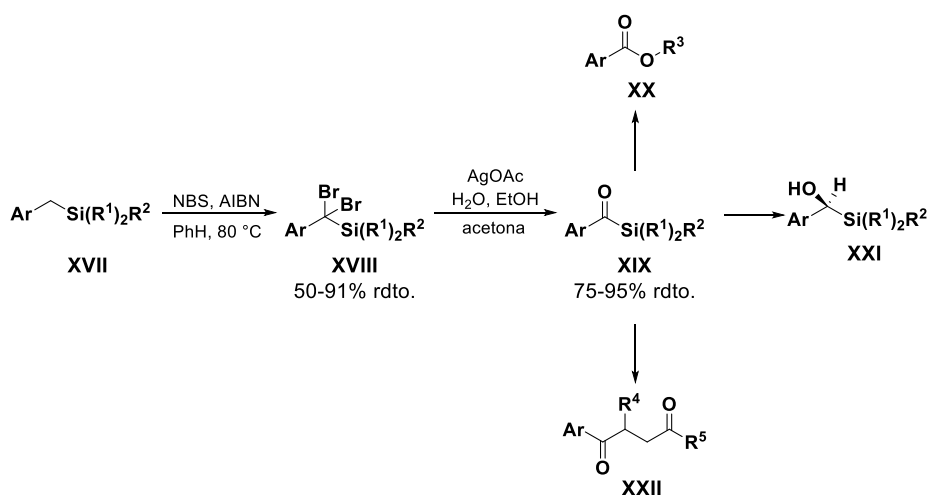
La reactividad de los silanos bencílicos es muy variada, ya que este tipo de compuestos han sido utilizados como intermediarios sintéticos en reacciones de acoplamiento, acilación, oxidaciones y síntesis de alcoholes entre otras transformaciones. Así, podemos encontrar como Baciocchi y col.<sup>4</sup> en 1992 llevaron a cabo el homoacoplamiento de bencilsilanos (esquema 1) mediante una reacción foto-redox mediada por dióxido de titanio y luz en acetonitrilo y utilizando  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  como agente reductor.



**Esquema 1.** Homoacoplamiento de bencilsilanos.

<sup>4</sup> Baciocchi, E.; Rol, C.; Rosato, G. C.; Sebastiani, G. V. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 59-60.

Los silanos bencílicos son precursores de intermediarios sintéticos muy versátiles como son los acilsilanos. No fue hasta el año 2003 cuando Rychnovsky y col.<sup>5</sup> publicaron la síntesis de acilsilanos (**XXI**) mediante una bromación radicalaria a partir del silano bencílico (**XVII**) correspondiente y posterior hidrólisis del producto dibromado (**XVIII**) asistida por plata. Los acilsilanos son interesantes debido a que a partir de ellos podemos obtener éteres (**XX**),<sup>6</sup> alcoholes enantioenriquecidos (**XXI**),<sup>7</sup> 1,4-dicetonas (**XXII**)<sup>8</sup> entre otros compuestos (esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de acilsilanos.

Tres años después, en 2006, Dai y col.<sup>9</sup> desarrollaron la formación de aminas funcionalizadas a partir del ataque del silano bencílico, promovido por el anión fluoruro, a una imina con rendimientos de moderados a buenos. La misma metodología pudo aplicarse a *N*-sulfiniliminas enantiopuras, obteniéndose las

<sup>5</sup> Huckins, J. R.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10135-10145.

<sup>6</sup> Patrocínio, A. F.; Moran, P. J. S. *Synth. Commun.* **2000**, 1419-1423.

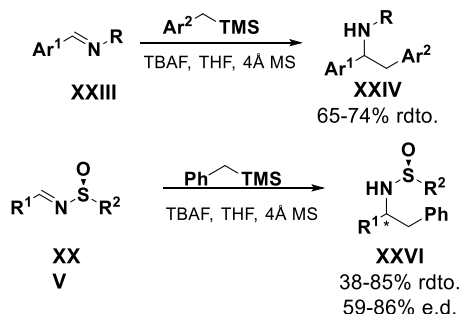
<sup>7</sup> Cossrow, J.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 147-150.

<sup>8</sup> a) Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. B.; Zuhl, A. M.; Scheidt, A. B. *Org. Chem.* **2006**, *71*, 5715-5724.

b) Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. B.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2314, 2315.

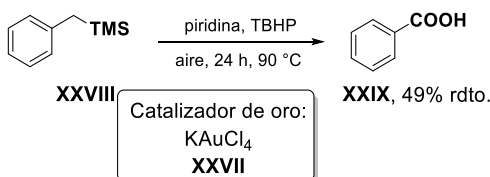
<sup>9</sup> Zhang, W.; Ding, C.; Luo, Z.; Hou, X.; Dai, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8391-8393.

correspondientes aminas con rendimientos y excesos diastereoméricos moderados (esquema 3).



Esquema 3. Reacción entre silanos bencílicos e iminas.

En 2009, Shi y col.<sup>10</sup> estudiaron la oxidación de diarilmetanos así como de derivados bencílicos catalizada por oro (XXVII) y utilizando TBHP (hidroperóxido de *terc*-butilo) como oxidante. En el caso del derivado bencílico que contiene un grupo TMS (XXVIII) en la estructura se obtuvo el correspondiente ácido carboxílico (XXIX) con un rendimiento moderado (esquema 4).

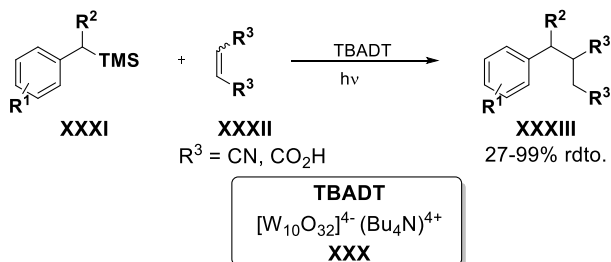


Esquema 4. Oxidación de derivados monobencílicos.

En 2012, Albini y col.<sup>11</sup> desarrollaron la bencilación de olefinas pobres en electrones a partir de bencil silanos mediante técnicas de fotoredox utilizando TBADT (XXX) como catalizador (esquema 5). Los productos de bencilación se obtuvieron con rendimientos de bajos a buenos dependiendo de las condiciones de reacción utilizadas.

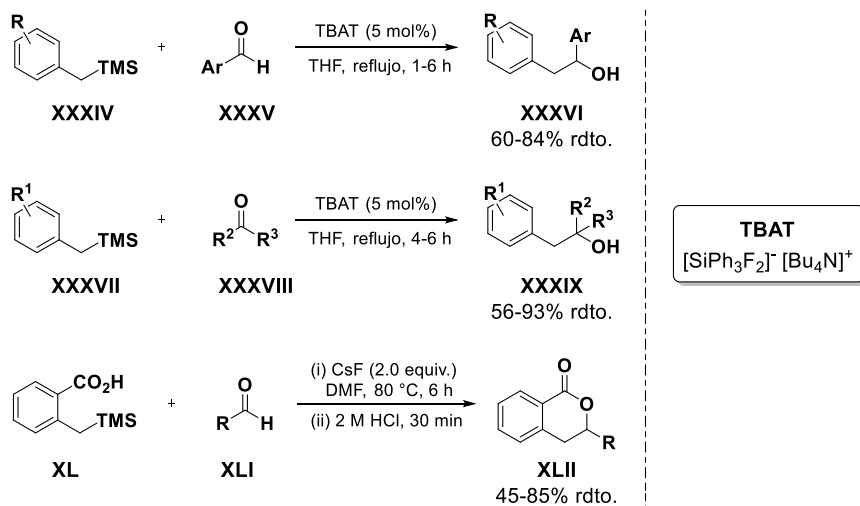
<sup>10</sup> Li, H.; Li, Z.; Shi, Z.-J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1856-1858.

<sup>11</sup> Montanaro, S.; Ravelli, D.; Merli, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4218-4221.



**Esquema 5.** Bencilación de olefinas pobres en electrones catalizada por TBADT.

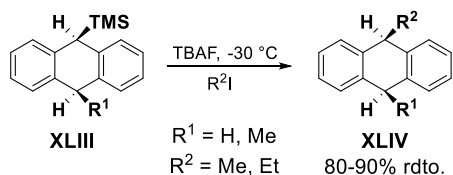
Es al año siguiente, en 2013, cuando O'Shea y col.<sup>12</sup> llevaron a cabo la adición de sililos bencilicos a aldehídos aromáticos y a cetonas obteniendo alcoholes secundarios (**XXXVI**) o terciarios (**XXXIX**), respectivamente, con buenos rendimientos. Esta metodología pudo aplicarse en la síntesis de 3-isocroman-1-onas (**XLII**) con buenos rendimientos cuando se utilizaron como materiales de partida los correspondientes ácidos 2-sililmetano benzóicos (**XL**) (esquema 6).



**Esquema 6.** Síntesis de alcoholes secundarios y terciarios y síntesis de 3-isocroman-1-onas.

<sup>12</sup> a) Das, M.; Donal, D.; O'Shea, F. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6448-6460. b) Thayumanavan, S.; Park, Y. S.; Farid, P.; Beak, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5429-5432.

Así como los silanos bencílicos, los silanos dibencílicos también son intermedios sintéticos interesantes debido a sus posibles transformaciones. De esta manera, una de las derivatizaciones más habituales es la desililación del dibencil silano a difenilmetano y en algunos casos seguida de alquilación. En 1989, Rabideau y col.<sup>13</sup> llevaron a cabo la desililación seguida de alquilación de varios compuestos aromáticos. Entre ellos, se estudió la reacción con el silano del 9,10-dihidroantraceno **XLIII** para dar lugar al compuesto **XLIV** (esquema 7). La reacción se llevó a bajas temperaturas usando TBAF como fuente de fluoruro promoviendo la desililación.



**Esquema 7.** Desililación/alquilación de sililos de 9,10-DHAs.

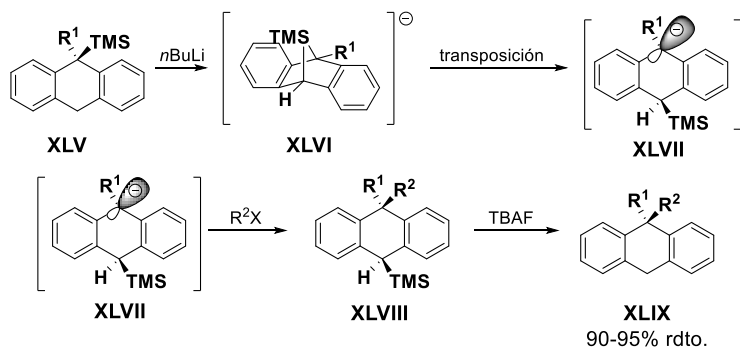
Dos años después, en 1991, el mismo grupo de investigación desarrolló la alquilación y posterior desililación de 9,10-dihidroantracenos<sup>14</sup> (esquema 8). En primer lugar, el tratamiento del silano 9,10-dihidroantraceno con *n*BuLi a baja temperatura sufre una transposición del grupo sililo par dar lugar al anión **XLVII**. A continuación, este anion fue alquilado seguido de la desililación promovida por TBAF, obteniendo así el producto de desililación deseado **XLIX**.

<sup>13</sup> Marcinow, Z.; Clawson, D. K.; Rabideau, P. W. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5441-5448.

<sup>14</sup> a) Rabideau, P. W.; Dhar, R. K.; Clawson, D. K.; Zhan, Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3969-3972.

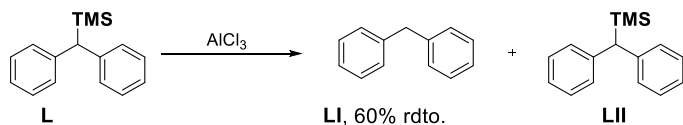
b) Dhar, R.K.; Clawson, D. K.; Fronczek, F. R.; Rabideau, P.W. *J. Org. Chem.* **1992**, 2917-2921.





**Esquema 8.** Alquilación seguida de desililación de 9,10-DHAs.

Más tarde, en 2002 Zarkadis y col.<sup>15</sup> publicaron la acetilación de Friedel-Crafts de silanos bencílicos y xantanos. En el caso del silano dibencílico **L** observaron que con tratamiento de  $\text{AlCl}_3$  obtenían el producto de desililación **LI** con rendimiento moderado, recuperando el dibencil silano de partida **L** que no había reaccionado (esquema 9).



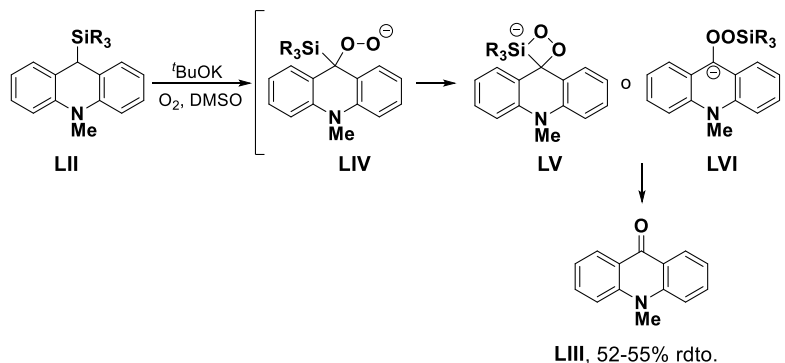
**Esquema 9.** Desililación promovida por  $\text{AlCl}_3$ .

Unos años después, en 2004, Motoyoshiya y col.<sup>16</sup> realizaron la autoxidación de  $\alpha$ -sililcarbaniones derivados de 9-silil-10-metilacridanos. De esta manera, a partir del silil acridano **LII** en presencia de  $t\text{BuOK}$ , oxígeno y DMSO dio lugar a la *N*-metilacridona **LIII** como único producto con un rendimiento moderado (esquema 10). Dicho producto provendría de una reacción de tipo Peterson en donde el silil carbanión reaccionaría con el oxígeno dando lugar al oxianión **LIV**. Las cetonas finales **LIII** pueden provenir de la ruptura del peróxido de

<sup>15</sup> Geargakiles, V. Perdikomatis, G. P.; Triantafyllou, A. S.; Siskos, M. G.; Zarkadis, A. K. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2441-2447.

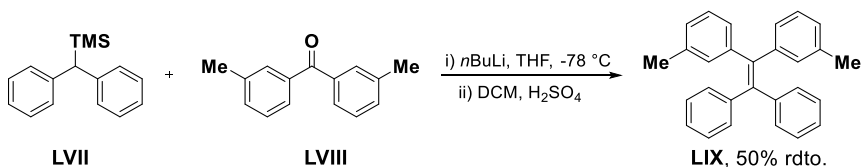
<sup>16</sup> Motoyoshiya, J.; Tokutake, K.; Kurae, M.; Yoshioka, S.; Nishii, Y.; Aoyama, H. *Heterocycles* **2004**, 63, 1667-1672.

cuatro miembros **LV**, generado por una reacción tipo Wittig o de un peróxido lineal **LVI** generado por una transposición tipo Brook.<sup>17</sup>



**Esquema 10.** Autoxidación de sililcarbaniones.

En 2005, Mills y col.<sup>18</sup> mediante una reacción de Peterson sintetizó alquenos tetrasustituídos a partir de silanos dibencílicos con un rendimiento moderado (esquema 11).

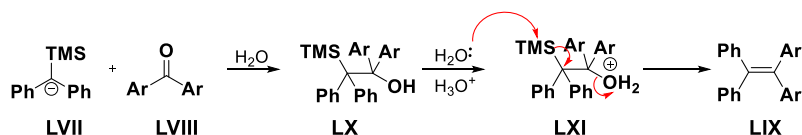


**Esquema 11.** Olefinación de Peterson.

El mecanismo de la reacción de Peterson consiste en la formación de un sililcarbanión y posterior ataque al carbonilo dando lugar al alcohol **LX** tras tratamiento acuoso. A continuación al tratar dicho alcohol en medio ácido acuoso, el agua del medio ataca al sililo y mediante movimiento de electrones elimina el OH protonado, la cual tiene lugar de manera *anti*, dando lugar a la olefina **LIX** (esquema 12).

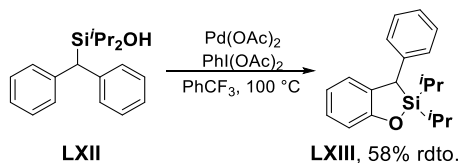
<sup>17</sup> Brook, A. G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 77-84.

<sup>18</sup> Mills, N. S.; Tirla, C.; Benish, M. A.; Rakowitz, A. J.; Bebell, L. M.; Hurd, C. M. M.; Bria, A. L. M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10709-10716.



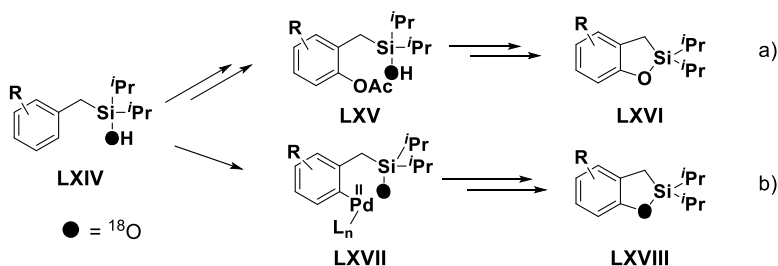
**Esquema 12.** Mecanismo reacción de Peterson en medio ácido.

Recientemente, los silanos dibencílicos se han utilizados como grupos directores en procesos de activación C-H catalizados por metales de transición. En 2012, Gevorgyan y col.<sup>19</sup> desarrollaron la oxigenación C-H aromática de bencilsilanoles **LXII** catalizada por paladio dando lugar a los compuestos **LXIII** con un rendimiento moderado (esquema 13).



**Esquema 13.** Oxigenación C-H aromática de bencilsilanoles.

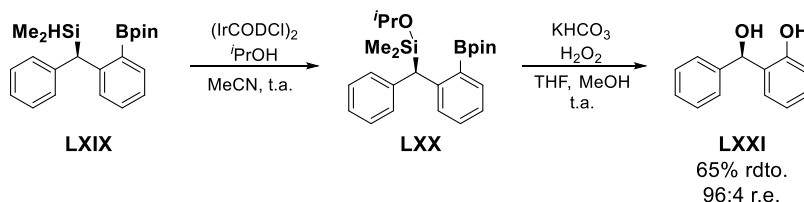
Gevorgyan y col. proponen dos posibles rutas de reacción, una en la que tendría lugar una acetoxilación seguida de una ciclación (esquema 14a) o bien una posible ciclación de CO reductiva directa catalizada por paladio (esquema 14b).



**Esquema 14.** Posibles rutas de reacción para la oxigenación C-H aromática de bencilsilanoles.

<sup>19</sup> Huang, C.; Ghavtadze, N.; Godoi, B.; Gevorgyan, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9789-9792.

En el 2017, Hartwig y col.<sup>20</sup> publicaron la borilación enantioselectiva de enlaces C-H aromáticos con ligandos dinitrogenados quirales tipo bisoxazolinas. Los sililboronatos **LXX** obtenidos se trataron con base y peróxido de hidrógeno dando lugar a los dioles **LXXI** correspondientes con un rendimiento moderado y buena relación enantiomérica (esquema 15).



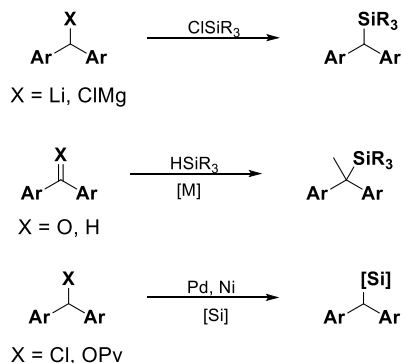
**Esquema 15.** Activación C-H de silanos dibencílicos.

Una vez expuesta la versatilidad de los compuestos tanto bencílicos como dibencílicos, a continuación nos centraremos en la síntesis de los derivados de silanos dibencílicos ya que son los que están directamente relacionados con este capítulo.

### 1.1.3. Síntesis de silanos dibencílicos

Como hemos podido comprobar los silanos dibencílicos son intermedios sintéticos muy versátiles, por lo que su síntesis ha sido muy estudiada a lo largo de los años. De esta manera podemos encontrar diferentes metodologías para su síntesis (figura 4), siendo la aproximación más utilizada la desprotonación de un diarilmetano y posterior ataque al electrófilo sililado correspondiente.

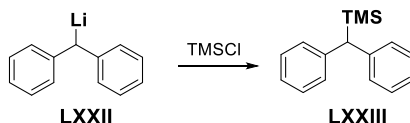
<sup>20</sup> Su, B.; Zhou, T. G.; Xu, P. L.; Shi, Z. J.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7205-7208.



**Figura 4.** Metodologías sintéticas de silanos dibencílicos.

- Adición de organolíticos a electrófilos sililados

Uno de los pioneros en desarrollar esta metodología fueron Maercker y col.<sup>21</sup> donde a partir del difenil litio **LXXII** mediante el ataque del cloruro de trimetilsilano obtuvo el correspondiente dibencilsilano **LXXIII** (esquema 16).

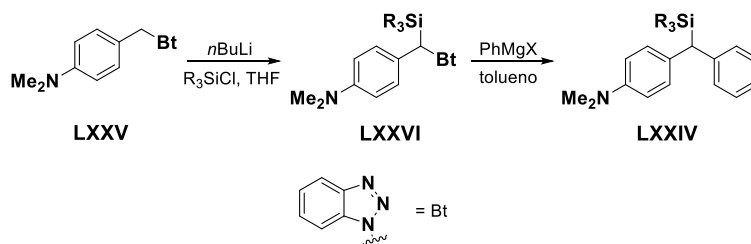


**Esquema 16.** Síntesis de dibencilsilanos por Maercker.

Aproximadamente, una década después Katritzky y col.<sup>22</sup> publicaron la síntesis de dibencilsilanos **LXXIV** a partir de la desprotonación del bencilbenzotriazol **LXXV**, que por ataque al cloruro de sililo dio lugar al bencilsilano **LXXVI**, el cual tras tratamiento con el reactivo de Grignard correspondiente se obtuvieron los compuestos **LXXIV** con rendimientos moderados (esquema 17).

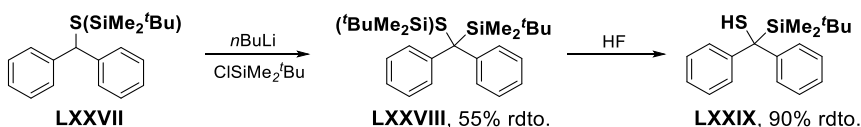
<sup>21</sup> Maercker, A.; Passlack, M. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 710-723.

<sup>22</sup> Katritzky, A. R.; Hong, Q; Yang, Z. *Organometallics* **1995**, *14*, 734-737.



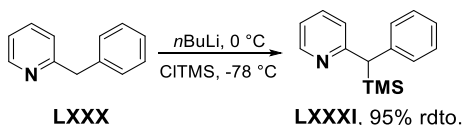
**Esquema 17.** Síntesis de dibencilsilanos mediada por benzotriazoles.

En el año 2000, Takeda y col.<sup>23</sup> llevaron a cabo la desprotección y posterior sililación del diarilsulfuro **LXXVII** obteniendo el compuesto desililado **LXXVIII**, que tras sufrir una monodesililación se obtuvo el dibencilsilano **LXXIX** con excelente rendimiento (esquema 18).



**Esquema 18.** Sililación/desililación de sulfuros dibencílicos.

En este mismo año, White y col.<sup>24</sup> desarrollaron la síntesis de bencilsilanos con una piridina en su estructura (esquema 19). Para ello, emplearon la bencilpiridina **LXXX** como material de partida, que tras sufrir una desprotonación con *n*BuLi y posterior ataque del haluro de silicio correspondiente dio lugar al compuesto **LXXXI** con un rendimiento excelente.



**Esquema 19.** Síntesis de bencil silanos con una piridina en su estructura.

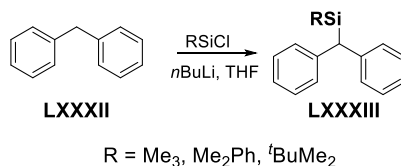
En 2002, Hill y col.<sup>25</sup> publicaron la síntesis de diarilsilanos utilizando difenilmetano **LXXXII** como material de partida y diferentes cloruros de silicio

<sup>23</sup> Takeda, K.; Sumi, K.; Hagsiawa, S. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 611, 449-454.

<sup>24</sup> Ancker, T. R.; Reston, C. L.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Organometallics*, **2000**, 19, 4437-4444.

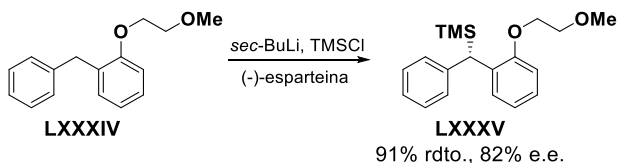
<sup>25</sup> Hill, M. S.; Hitchcock, P. *Organometallics* **2002**, 21, 220-225.

(esquema 20). Esta misma estrategia la utilizaron Mills y col.<sup>18</sup>, donde los silanos dibencílicos obtenidos posteriormente se emplearon en una olefinación de Peterson como se ha descrito anteriormente (esquema 10).



**Esquema 20.** Síntesis de dibencilsilanos con diferentes cloruros de silicio.

Tanto en 2004 como en 2006, Wilkinson y col.<sup>26</sup> llevaron a cabo la alquilación y sililación asimétrica de diarilmetanos utilizando (-)-esparteína como agente de transferencia de quiralidad, obteniendo así en el caso de la sililación, dibencilsilanos enantioenriquecidos con buen rendimiento y un exceso enantiomérico bueno (esquema 21).

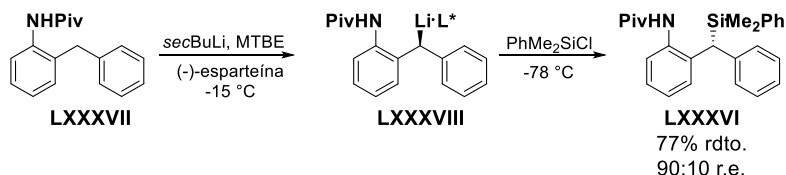


**Esquema 21.** Síntesis de sililos dibencílicos enantioenriquecidos.

En 2006, Beak y col.<sup>27</sup> también desarrollaron la síntesis de sililos dibencílicos enantioenriquecidos **LXXXVI** mediante el tratamiento de *o*-bencilpivalanida **LXXXVII** con *sec*BuLi y (-)-esparteína en MTBE dando lugar al intermedio **LXXXVIII**, el cual tras sufrir una sustitución del electrófilo sililado da lugar al compuesto **LXXXVI** (esquema 22).

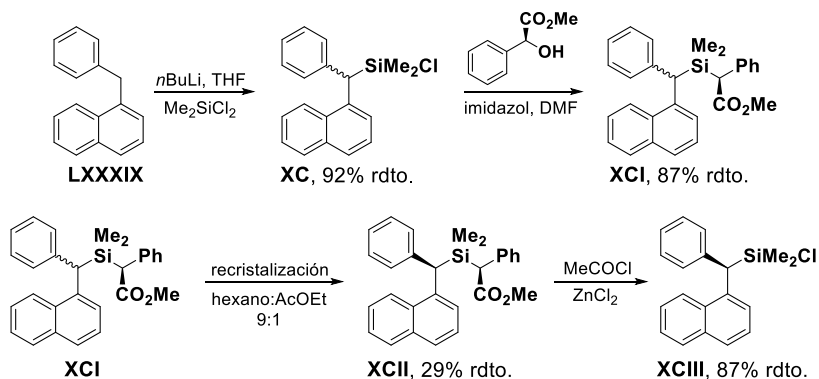
<sup>26</sup> a) Wilkinson, J. A.; Rossington, S. B.; Leonard, J.; Hussain, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5481-5483. b) Wilkinson, J. A.; Rossington, S. B.; Ducki, S.; Leonard, J.; Hussain, J. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1833-1844.

<sup>27</sup> Park, Y. S.; Yum, E. K.; Basu, A.; Beak, P. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2667-2670.



**Esquema 22.** Síntesis de sililos dibencílicos enantioenriquecidos a partir de *o*-bencilpivalida.

Unos años después, en 2009, Nagao y col.<sup>28</sup> publicaron una secuencia sintética para obtener silanos dibencílicos **XCIII** (esquema 23). Para ello, mediante el tratamiento de 1-bencilnaftaleno **LXXXIX** con *n*BuLi y Me<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub> obtenían el silano dibencílico **XC** racémico con buen rendimiento. A continuación, se hizo reaccionar con (*S*)-(+)-metilmandelato e imidazol en DMF para dar lugar al compuesto **XCI** con buen rendimiento. Este se recrystalizó en hexano:AcOEt (9:1) obteniendo así el diastereoisómero **XCII** deseado. Finalmente, **XCII** se trató con cloruro de acetilo en presencia de ZnCl<sub>2</sub> dando lugar al silano **XCIII** buscado con buen rendimiento.



**Esquema 23.** Secuencia sintética del compuesto **XCIII**.

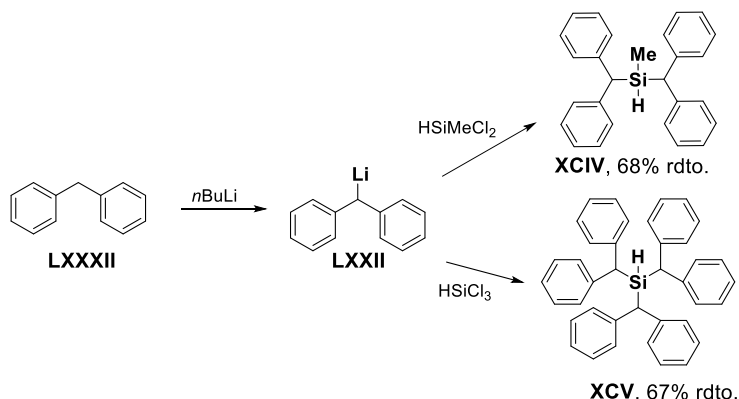
En 2010, Yoshida y col.<sup>29</sup> desarrollaron la síntesis de silanos polidibencílicos dependiendo del clorosilano utilizado (esquema 24). El tratamiento del difenilmetano **LXXVII** con *n*BuLi dio lugar al intermedio litiado **LXVII**, el cual

<sup>28</sup> Miyakawa, K.; Konakahara, T.; Sakai, N.; Kozawa, K.; Gunji, T.; Nagao, Y. *J. Chem. Res.* **2009**, 46-51.

<sup>29</sup> Terao, K.; Watanabe, T.; Suehiro, t.; Nokami, T.; Yoshida, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4107-4109.

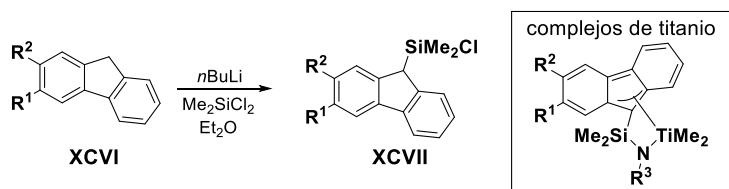


tras reaccionar con el correspondiente clorosilano proporcionó el compuesto **XCIV** con dos subunidades de difenilmetano y al compuesto **XCV** con tres subunidades de difenilmetano, respectivamente.



**Esquema 24.** Síntesis de silanos polidibencílicos.

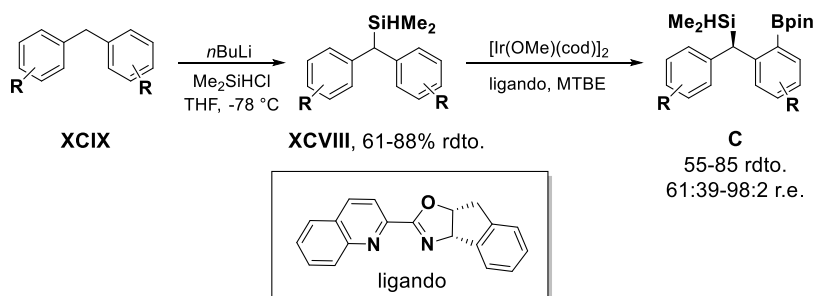
Más recientemente, Shiono y col.<sup>30</sup> publicaron la síntesis de complejos de titanio que contenían en su esqueleto la subunidad de un silano dibencílico a partir del cual realizaron la síntesis de dicho complejo. Para sintetizar el silano dibencílico partieron del indeno **XCVI** que tras la desprotonación con *n*BuLi y posterior ataque al organosilano correspondiente obtuvieron el silano deseado **XCVII** (esquema 25).



**Esquema 25.** Síntesis del intermedio **XCVII**.

Finalmente, en 2017 Hartwig y col.<sup>20</sup> desarrollaron la borilación enantioselectiva de enlaces C-H aromáticos a partir de silanos dibencílicos **XCVIII** (esquema 15), los cuales fueron sintetizados mediante el tratamiento de diarilmetanos **XCIX** con *n*BuLi y Me<sub>2</sub>SiHCl (esquema 26).

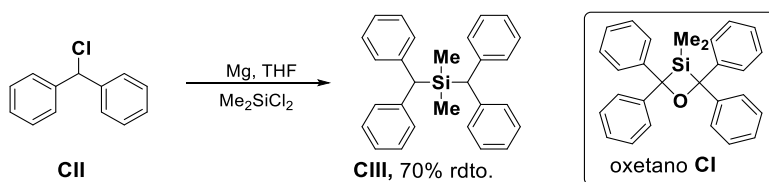
<sup>30</sup> Tanaka, R.; Yanase, C.; Cai, Z.; Nakayama, Y.; Shiono, T. J. *Organomet. Chem.* **2016**, 804, 95-100.



**Esquema 26.** Síntesis de diaril silanos enantioenriquecidos mediante activación C-H.

- Adición de magnesianos a electrófilos sililados

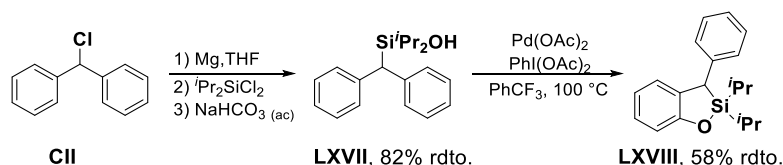
La siguiente aproximación más utilizada para sintetizar este tipo de compuestos es aquella que parte de un haluro de diarilmetano. Así en 1981, Swisher y col.<sup>31</sup> estudiaron la síntesis del 3,3-dimetil-2,2,4,4-tetrafenil-3-silaoxetano **CI**. Para ello partieron del cloro difenilmetano **CII** que con tratamiento con magnesio dio lugar al reactivo de Grignard correspondiente, el cual reaccionó con  $\text{Me}_2\text{SiCl}_2$  generando el dibencil silano **CIII** con buen rendimiento (esquema 27).



**Esquema 27.** Dibencil silanos como intermedios de reacción en la síntesis de siloxetanos.

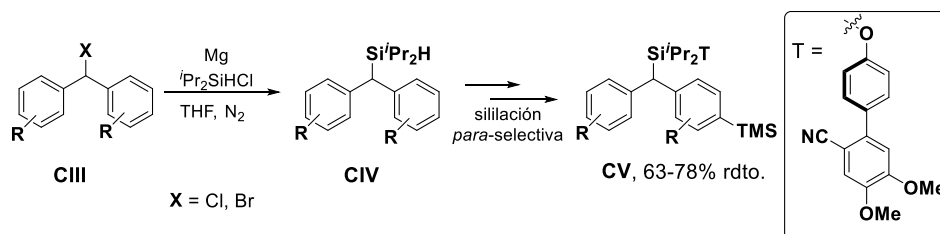
En 2012 Gevorgyan y col.<sup>19</sup> desarrollaron la oxigenación C-H aromática de bencilsilanoles **LXVII** catalizada por paladio dando lugar a los compuestos **LXVIII**. Para sintetizar el silanol de partida **LXVII** partieron del cloro diarilmetano **CII** que con tratamiento del magnesio y  $^i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$  obtuvieron el silanol **LXVII** deseado con buen rendimiento (esquema 28).

<sup>31</sup> Shuisher, J. V.; Perman, J.; Weiser, P. D.; Ropchan, J. R. *J. Organometallic Chem.* **1981**, 215, 373-377.



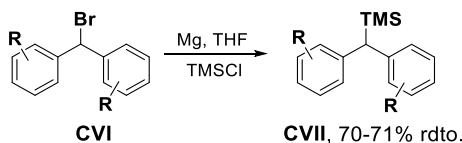
Esquema 28. Síntesis de dibencil silanoles.

A continuación, Liu y Maiti<sup>32</sup> llevaron a cabo la sililación *para*-selectiva en uno de los anillos, tanto de silanos bencílicos como de silanos dibencílicos. La síntesis de los diaril silanos la realizaron partiendo de haluros de diarilmetano por tratamiento con magnesio y  $i\text{Pr}_2\text{SiHCl}$  como fuente de silicio. De esta manera, obtuvieron los silil diarilmetanos (esquema 29).



Esquema 29. Síntesis de diaril silanos a partir de haluros de diarilmetano.

En 2017, recientemente, Yang y Xia<sup>33</sup> llevaron a cabo la síntesis de fenoles mediante la oxidación directa del enlace  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^3)$  de silanos dibencílicos. La síntesis de dichos silanos se realizó a partir de bromo diarilmetano **CVI** con tratamiento con magnesio formando el magnesiano correspondiente, el cual reaccionó con el cloruro de trimetilsililo dando lugar a los sililos dibencílicos **CVII** con buenos rendimientos (esquema 30).



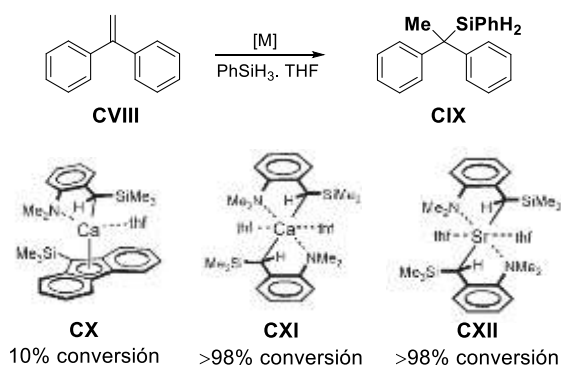
Esquema 30. Síntesis de diaril silanos a partir de bromo diarilmetanos.

<sup>32</sup> Maji, A.; Guin, S. Feng, S.; Dahya, A.; Singh, v. k.; Liu, P.; Maiti, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14903-1407.

<sup>33</sup> Li, W.; Gao, g.; Gao, Y, Yang, C.; Xia, W. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5291-5293.

- Hidrosililación y disililación de dobles enlaces: C=C, C=O

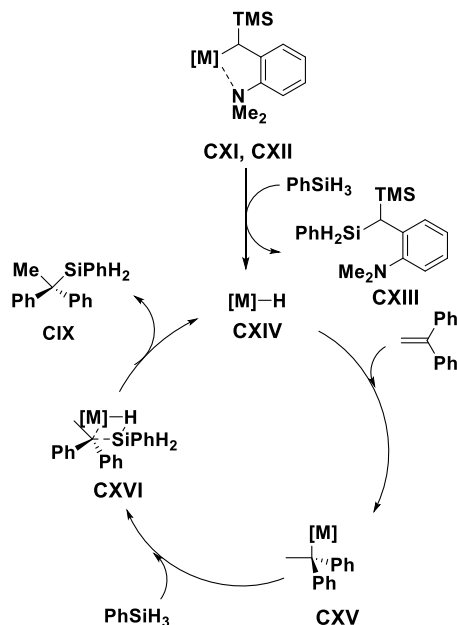
Otra de las estrategias más empleadas para la síntesis de los dibencil silanos es a partir del difeniletieno **CVIII** y de diferentes metales como catalizadores. En 2006, Harder y col.<sup>34</sup> publicaron la hidrosililación de alquenos catalizada por diferentes catalizadores (esquema 31). En el caso de la síntesis del dibencil silano **CIX** probaron dos catalizadores diferentes de calcio (**CX** y **CXI**) y otro de estroncio (**CXII**) dando lugar al dibencil silano **CIX** correspondiente con conversiones completas en el caso de utilizar los catalizadores **CXI** y **CXII**.



**Esquema 31.** Síntesis de silanos dibencílicos a partir de DPE.

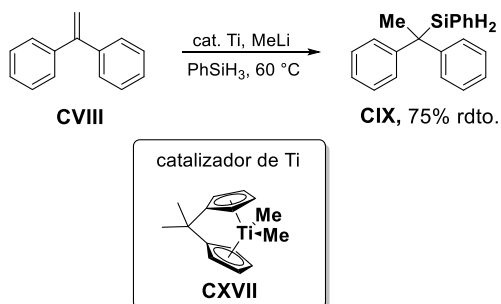
El mecanismo de este tipo de hidrosililación transcurre mediante la formación de un hidruro metálico **CXIV** formado a partir del catalizador y el hidruro de silicio, el cual reacciona con el alqueno dando lugar al intermedio **CXV**. Este reacciona con otra molécula de silano dando lugar al intermedio **CXVI**, que tras sufrir una metátesis de enlace  $\sigma$  da lugar al compuesto deseado **CIX** (esquema 32).

<sup>34</sup> Buch, F.; Brettar, J.; Harder, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2741-2745.



**Esquema 32.** Mecanismos de hidrosililación catalizada por metales.

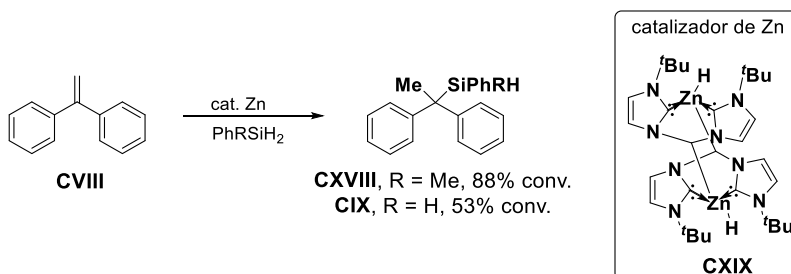
En 2011, Le Gendre y col.<sup>35</sup> llevaron a cabo la hidrosililación de diferentes alquenos catalizada por titanio. Para sintetizar el dibencil silano **CIX** partieron del difenileteno (DPE) **CVIII**, que por tratamiento con el catalizador **CXVII** y  $\text{PhSiH}_3$  dio lugar al silano **CIX** (esquema 33). La reacción transcurriría igual que lo descrito por Harder y col.<sup>34</sup>



**Esquema 33.** Hidrosililación de DPE catalizada por titanio.

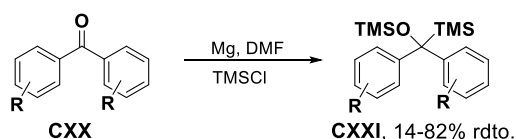
<sup>35</sup> Pop, R.; Cui, J. L.; Adriaenssens, L.; Cornte, V.; Le Gendre, P. *Synlett* **2011**, 5, 679-683.

En 2014, Okuda y col.<sup>36</sup> desarrollaron la hidrosililación de DPE catalizada por zinc utilizando  $\text{PhMeSiH}_2$  ó  $\text{PhSiH}_3$  como fuentes de silicio. En ambos casos, se obtuvieron los dibencil silanos **CXVIII** y **CIX** con conversiones de moderadas a buenas (esquema 34).



**Esquema 34.** Hidrosililación de DPE catalizada por zinc.

En el caso de utilizar la diarilcetona como material de partida, en 2006 Nishiguchi y col.<sup>37</sup> desarrollaron el acoplamiento reductivo promovido por magnesio de compuestos carbonílicos aromáticos **CXX** con  $\text{TMSCl}$  dando lugar a los diaril silanos **CXXI** correspondientes con rendimientos de bajos a buenos (esquema 35).



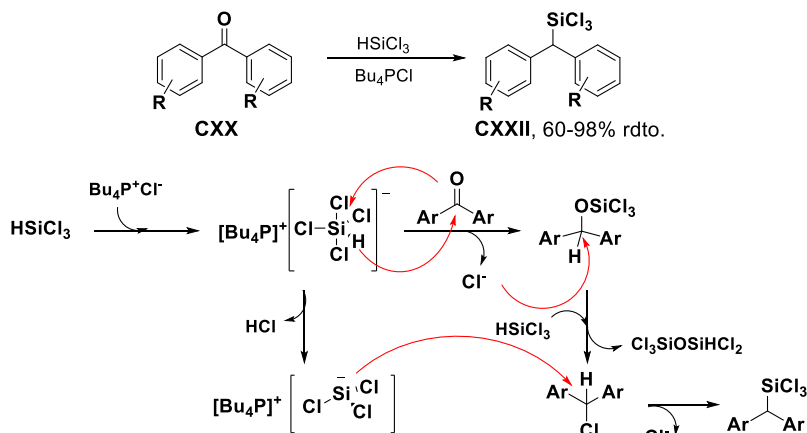
**Esquema 35.** Sililación de diarilcetonas promovida por Mg.

En 2016, Yoo y col.<sup>38</sup> realizaron la sililación desoxigenativa de compuestos carbonílicos aromáticos **CXX** con  $\text{HSiCl}_3$  en presencia de cloruro de tetrabutylfosfonio dando lugar a los correspondientes dibencil silanos **CXXII** con rendimientos de moderados a excelentes (esquema 36).

<sup>36</sup> Rit, A.; Spaniol, T. P.; Okuda, J. *Chem. An Asian. J.* **2014**, *9*, 612-619.

<sup>37</sup> Uchida, T.; Kita, Y.; Maekawa, H.; Nishiguchi, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3103-3111.

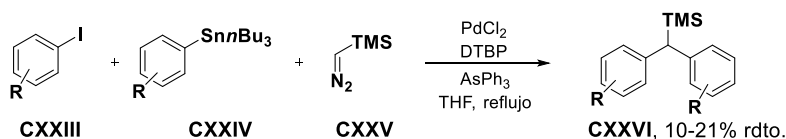
<sup>38</sup> Han, J. S.; Kang, S. H.; Jung, I. N.; Yoo, B. R. *J. Ind. Eng. Chem.* **2016**, *42*, 157-161.



**Esquema 36.** Sililación deoxigenativa de diarilcetonas.

- Síntesis de silanos dibencílicos catalizadas por metales de transición

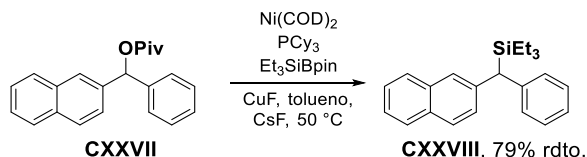
En 2001, Van Vranken y col.<sup>39</sup> realizaron la síntesis de diaril silanos mediante la inserción de trimetilsilildiazometano **CXXV** catalizada por paladio (esquema 37). Para ello, emplearon el yodo arilo **CXXIII**, el organoestannano **CXXIV** y diazometano **CXXV** para dar lugar al diaril silano **CXXVI** con rendimientos bajos. La reacción tiene lugar entre el arilpaladio, proveniente de la adición oxidante entre el haluro de arilo y el paladio, y el diazometano formando un carbeno de paladio. Dicho carbeno tras sufrir una transposición del arilo y reaccionar con el estannano, da lugar al compuesto deseado tras la transmetalación y posterior eliminación reductora.



**Esquema 37.** Síntesis de diaril silanos mediante la inserción de trimetilsilildiazometano catalizada por paladio.

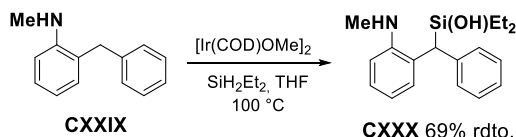
<sup>39</sup> Greenman, K. L.; Carter, D. S.; Vn Vranken, D. L. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5219-5225.

En 2014 Martin y col.<sup>40</sup> publicaron la sililación catalizada por Ni/Cu a través de la ruptura del enlace C-O. Para la síntesis de silnos dibencílicos emplearon el pivalato **CXXVII** y Et<sub>3</sub>SiBpin como fuente de silicio proporcionando el silano **CXXVIII** con buen rendimiento (esquema 38).



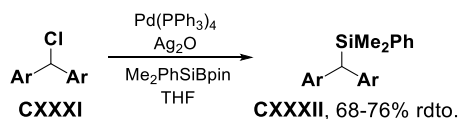
**Esquema 38.** Sililación catalizada por Ni/Cu a través de la activación del enlace C-O.

En ese mismo año, Hartwig y col.<sup>41</sup> llevaron a cabo la sililación regioselectiva catalizada por iridio de enlaces C-H aromáticos y bencílicos. Para ello emplearon la *N*-2-dialquilanilina **CXXIX** y el complejo [Ir(COD)OMe] como catalizador, obteniendo el dibencil silano **CXXX** con buen rendimiento (esquema 39).



**Esquema 39.** Sililación regioselectiva catalizada por Ir de *N*-2-alquilanilinas.

En 2016, Wang y col.<sup>42</sup> publicaron la sililación bencílica catalizada por paladio a partir de haluros de diarilos **CXXXI** y sililboronato como fuente de silicio dando lugar a los silanos **CXXXII** deseados con buen rendimiento (esquema 40).



**Esquema 40.** Síntesis de silanos dibencílicos catalizada por paladio.

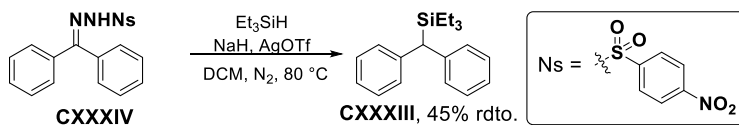
<sup>40</sup> Zarate, C.; Martin, R. J. *Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2236-2236.

<sup>41</sup> Li, Q.; Priess, M.; Hartwig, J.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8471-8474.

<sup>42</sup> Huang, Z. D.; Ding, R.; Wang, P.; Xu, Y. H.; Loh, T. P. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5609-5612.



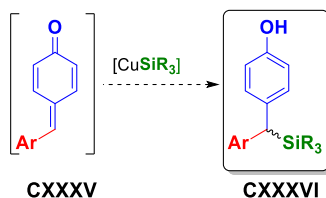
Finalmente, en 2017 Bi y col.<sup>43</sup> realizaron la inserción al enlace Si-H de carbenoides promovida por plata. La síntesis del silano **CXXXIII**, la llevaron a cabo a partir de la *N*-nosilhidrazona **CXXXIV** y Et<sub>3</sub>SiH como fuente de silicio (esquema 41.)



**Esquema 41.** Síntesis de dibencil silanos a partir de *N*-nosilhidrazona.

Con todo lo descrito anteriormente, podemos observar que los dibencilsilanos tienen una gran versatilidad sintética. También hemos comprobado que existen diversos métodos para la síntesis de dichos compuestos, la mayoría de ellos partiendo de un dibencil carbanión o de un magnesiano. En pocas ocasiones se han sintetizado este tipo de compuestos utilizando catálisis metálica, por lo que en ese sentido queda bastante por explorar y nos daba la oportunidad de buscar un método alternativo usando catálisis metálica para abordar la síntesis de estos compuestos. De esta manera, debido a la experiencia de nuestro grupo de investigación en catálisis metálica con cobre, nos propusimos estudiar una aproximación catalizada por cobre que diera lugar a este tipo de compuestos. En esta tesis doctoral, nos planteamos abordar la síntesis de silanos dibencílicos, mediante una aproximación distinta a las anteriores. En concreto, consideramos que los *para*-quinometanos **CXXXV** serían excelentes electrófilos para llevar a cabo adiciones 1,6 de especies de silicio nucleófilas, obteniendo así los compuestos **CXXXVI** (esquema 42).

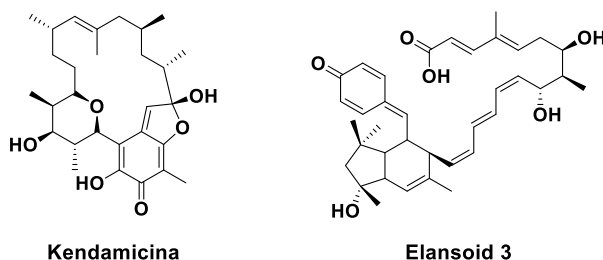
<sup>43</sup> Liu, Z.; Li, Q.; Yang, Y.; Bi, X. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2503-2506.



**Esquema 42.** *para*-Quinometanos como electrófilos en la síntesis de sililos dibencílicos.

#### 1.1.4. *para*-Quinometanos

Los *para*-quinometanos existen en una amplia variedad de productos naturales y farmacéuticos<sup>44</sup> como en la Kendamicina y en Elansoid 3 (figura 3), y los podemos encontrar también como intermedios de reacción en procesos químicos y biológicos.<sup>45</sup>



**Figura 3.** Fármacos que contienen un esqueleto de *para*-quinometano en su estructura.

Los *para*-quinometanos<sup>46</sup> son derivados de ciclohexadienona que poseen un doble enlace exocíclico en la posición 4 de la molécula. El doble enlace

<sup>44</sup> a) Martin, H. J.; Magauer, T.; Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5614-5626; b) Jansen, R.; Gerth, K.; Steinmetz, H.; Reinecke, S.; Kessler, W.; Kirschning, A.; Müller, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7739-7744.

<sup>45</sup> Dehn, R.; Katsuyama, Y.; Weber, A.; Gerth, K.; Jansen, R.; Steinmetz, H.; Höfle, G.; Müller, R.; Kirschning, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3882-3887.

<sup>46</sup> a) Turner, A. B.; *Q. Rev. Chem. Soc.* **1964**, 18, 347; b) Wagner, H. -U.; Gompper, R. *Quinone Methides; The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, Patai, S.; Rappoport, Z.; Ed.; Wiley: New York, 1974; Vol. 2; p 1145; c) Peter, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 555-570; d) Itoh, T.; *Prog. Polym. Sci.* **2001**, 26, 1019; e) *Quinone Methides*, Rokita, S. E.; Ed.; Wiley, Hoboken, 2009; f) Toteva, M. M.; Richard, J. P. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2011**, 45, 39-91.

exocíclico que contienen los *para*-quinometanos ofrece una deslocalización especial, debido a sus formas resonantes pasando desde la posición neutra **CXXXVII**, la zwitteriónica **CXXXVIII** hasta la birradical **CXXXIX**, lo que les hace más reactivos que la *para*-quinona **A** y la *para*-quinona dimetido **B** (figura 4).

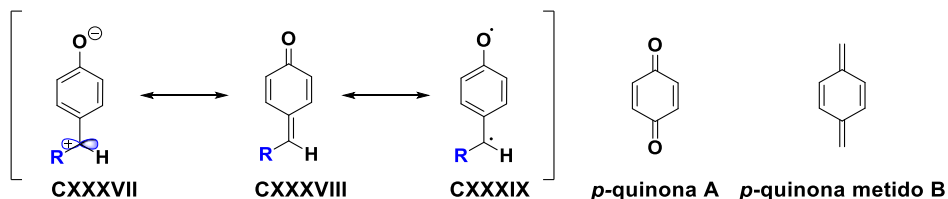
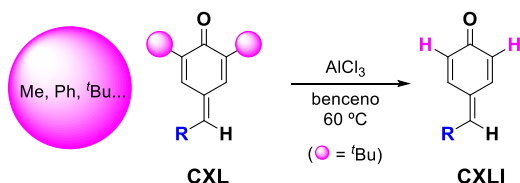


Figura 4. Formas resonantes de los *para*-quinometanos.

Debido a su alta reactividad, generalmente son intermedios inestables, y por ello es necesario bloquear las posiciones alfa al grupo carbonilo con sustituyentes alquílicos o arílicos, tales como metilos, *terc*-butilos o fenilos, para poder aislarlos y almacenarlos sin que dimericen, polimericen o se reduzcan al fenol correspondiente. Algunos de estos grupos son interesantes ya que presentan la ventaja de poder ser eliminados de los productos de reacción, como es el caso del grupo *terc*-butilo (esquema 43).<sup>47</sup>



Esquema 43. Sustituyentes en  $\alpha$  al carbonilo y de-*terc*-butilación.

Los *para*-quinometanos han sido objeto de estudio desde hace más de un siglo, aunque sorprendentemente mientras que los *orto*-quinometanos han sido muy estudiados, el uso de *para*-quinometanos como reactivos en síntesis ha recibido menos atención.<sup>48</sup> A continuación se describirán la utilización de

<sup>47</sup> a) Tashiro, M.; Fukata, G.; Mataka, S.; Oe, K. *Org. Prep. Proced. Int.* **1975**, 7, 231-236; b) Saleh, S. A; Tashtoush, H. I. *Tetrahedron* **1998**, 54, 14157-14177.

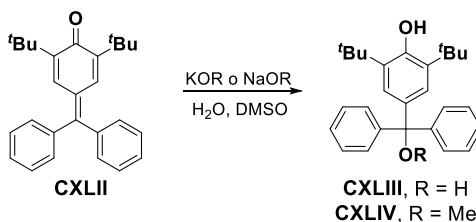
<sup>48</sup> a) Parra, A.; Tortosa, M.; *ChemCatChem*, **2015**, 7, 1524-1526; b) Li, W.; Xu, X.; Zhang, P.; Li, P. *Chem. Asian J.* **2018**, accepted manuscript DOI: 10.1002/asia.201800415.

*para*-quinometanos como materiales de partida para la formación de nuevos enlaces C-heteroátomo.

Las contribuciones más importantes utilizando *para*-quinometanos como aceptores de Michael para formar nuevos enlaces C-heteroátomo se describen a continuación.

- Formación enlace C-O

En 1976 es cuando Becker y Gustafsson<sup>49</sup> llevaron a cabo el empleo de *para*-quinometanos como intermedio sintético para la síntesis de triarilmetanos utilizando agua o un alcohol en medio básico y con DMSO como disolvente obteniendo los correspondientes carbinol o éster (esquema 44).



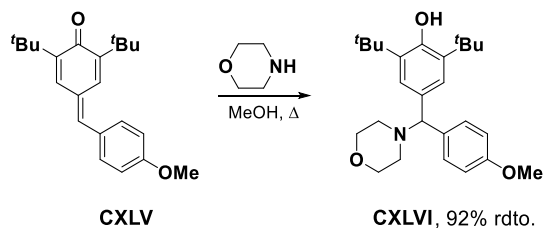
**Esquema 44.** Adición 1,6 de un alcóxido a un *para*-quinometano.

- Formación enlace C-N

En 1984, Jurd<sup>50</sup> empleó aminas secundarias como nucleófilos en metanol en la síntesis de bases de Mannich de bencilfenoles bioactivos. Para ello, utilizó el *para*-quinometano **CXLV** obteniendo las diarilmetilaminas **CXLVI** con excelentes rendimientos (esquema 45).

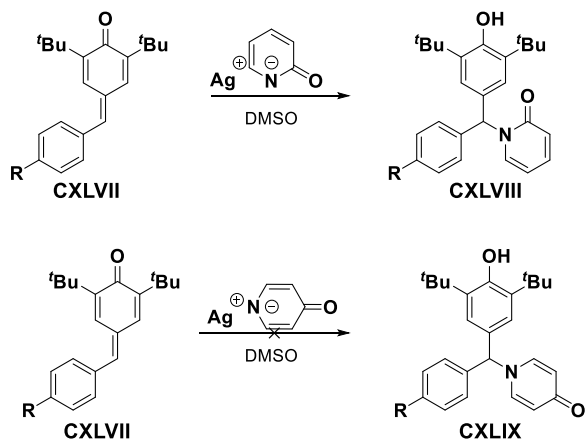
<sup>49</sup> Becker, H. D. y Gustafsson, K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 214-221.

<sup>50</sup> Jurd, L. J. *Hetrocyclic Chem.* **1984**, *21*, 81-83.



**Esquema 45.** Síntesis de bases de Mannich de bencilfenoles bioactivos.

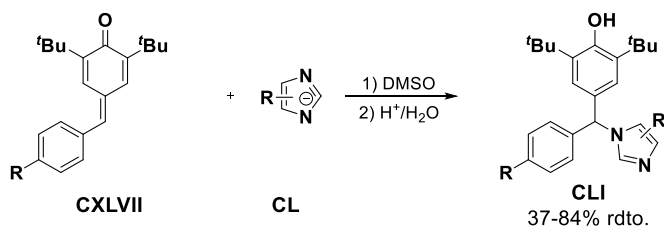
Pero fue Mayr quien llevó a cabo el estudio en más profundidad de síntesis de diarilmetilaminas a partir de *para*-quinometanos. Todo ello, para poder esclarecer el carácter nucleofílico de diferentes compuestos nitrogenados utilizando los *para*-quinometanos como electrófilos de referencia. Así, en 2010,<sup>51</sup> realizó estudios con aniones de 2-piridona y 4-piridona para evaluar la influencia de la electrofília en la regioselectividad y la cinética de las reacciones con estos aniones, observando que los aniones de 2-piridona reaccionaban sin problemas con **CXLVII**. En cambio, no se observaron reacciones cuando se empleó el anión de 4-piridona (esquema 46).



**Esquema 46.** Reacción de aniones de piridona con *para*-quinometanos en DMSO.

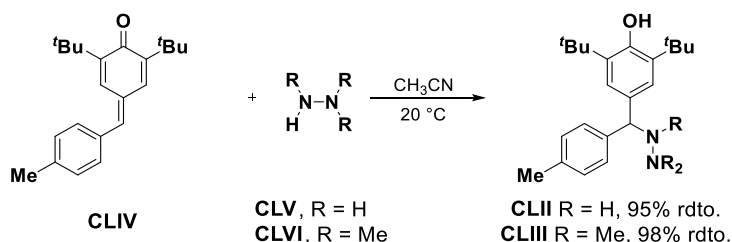
<sup>51</sup> Breugst, M.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15380-15389.

Ya que los imidazoles, pirimidinas, purinas y sus derivados están muy presentes en química, biología y medicina y tienen una gran importancia en muchas síntesis, en 2012 Mayr<sup>52</sup> y col. decidieron estudiar la cinética de los aniones de varios imidazoles, purinas y pirimidinas utilizando los *para*-quinometanos como electrófilos de referencia, tal como se indicó anteriormente (esquema 47). Las diarilmetilaminas, en este caso se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos.



**Esquema 47.** Reacción de imidazoles con *para*-quinometanos en DMSO.

Posteriormente, Mayr y col.<sup>53</sup> estudiaron los factores que controlan las reactividades relativas de los diferentes sitios reactivos de hidrazinas no simétricas (esquema 48). Para ello, llevó a cabo la síntesis de los compuestos **CLII** y **CLIII**, entre otros, utilizando diferentes hidracinas con diferente sustitución, obteniendo en todos los casos buenos rendimientos de los productos finales (**CLII** y **CLIII**).

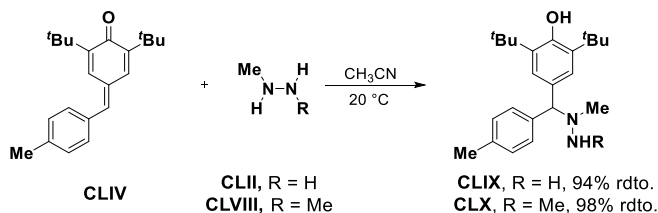


**Esquema 48.** Reacción de diferentes hidracinas con el *para*-quinometano **CLIV**.

<sup>52</sup> Breugst, M.; Bautista, F.C.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 127-137.

<sup>53</sup> Nigst, T. A.; Ammer, J.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1353-13356.

En el estudio anterior Mayr y col. observaron que la metilación incrementaba la nucleofilia del nitrógeno sustituido y disminuía la reactividad del nitrógeno contiguo. Estos resultados estaban en contra de las predicciones teóricas realizadas por Hocquet y col.<sup>54</sup> Así, en ese mismo año, Mayr y col.<sup>55</sup> (esquema 49) intentaron esclarecer la influencia del sustituyente sobre las reactividades nucleófilas estudiando la cinética de la reacción entre hidracinas, hidracidas, hidroxilaminas, amoníaco y metilaminas con *para*-quinometanos en acetonitrilo dando lugar a diarilmetilaminas con buenos rendimientos. En este estudio observaron que los grupo metilo aumentaban las reactividades en posición  $\alpha$  de hidracinas, mientras que en posición  $\beta$  disminuían.



**Esquema 49.** Reacción de hidracinas con el *para*-quinometano **CLIV**.

- Formación enlace C-P

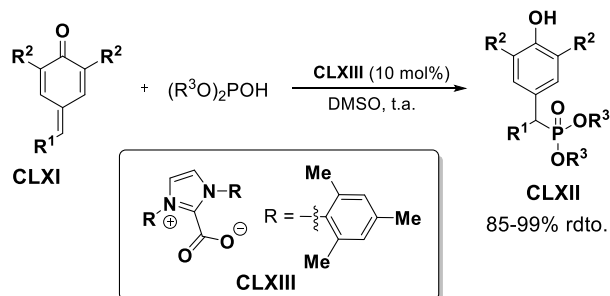
En 2016, Anand y col.<sup>56</sup> desarrollaron la fosforilación mediante adición 1,6 de *para*-quinometanos catalizada por un carbeno tipo NHC (*N*-heterocíclico) **CLXIII** con el fin de obtener diarilmetilfosfonatos (esquema 50) con excelentes rendimientos. La reacción transcurre de manera organocatalítica, donde el catalizador **CLXIII** está en equilibrio formando el correspondiente carbeno. Éste abstrae el protón del ácido fosfórico dando lugar a un alcóxido de fósforo, que es el que da la adición 1,6 al *para*-

<sup>54</sup> Morell, C.; Hocquet, A.; Grand, A.; Jamart-Grégoire, B. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2008**, 849, 46-51.

<sup>55</sup> Nigst, T. A.; Antipova, A.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8142-8155.

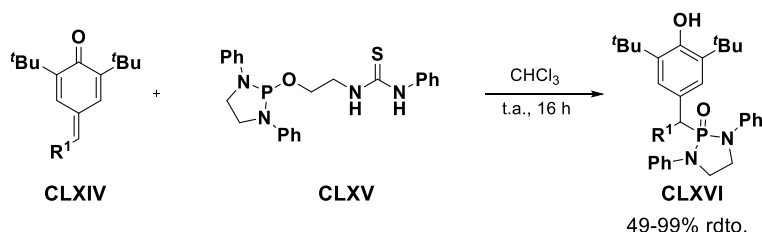
<sup>56</sup> Arde, P.; Anand, R. V. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 5550-5554.

quinometano. El fenóxido formado tras la adición se protona con el protón abstraído por el carbeno generando el producto de adición.



**Esquema 50.** Síntesis de diarilmetilfosfonatos por adición 1,6 catalizada por carbenos NHC.

Más recientemente, en 2017, Kang y col.<sup>57</sup> llevaron a cabo la síntesis de diaril diazafosfonatos vía 1,6-fosfonilación a *para*-quinometanos con NHP-tioureas (esquema 51) obteniendo los productos deseados con rendimientos de moderados a excelentes.



**Esquema 51.** Síntesis de diaril diazafosfonatos vía 1,6-hidrofosfonilación.

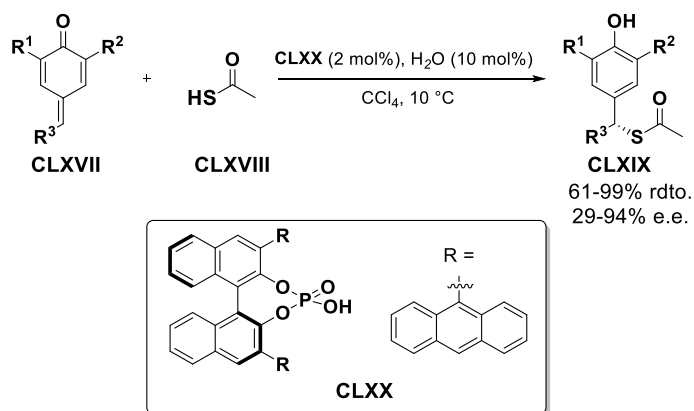
- Formación enlace C-S

En 2016, Cheng y col.<sup>58</sup> publicaron la síntesis de los diarilsulfuros **CLXIX** mediante la adición conjugada 1,6-asimétrica de ácido tioacético a *para*-quinometanos catalizada por el ácido fosfórico quiral **CLXX** (esquema 52). Los diaril sulfuros deseados se obtuvieron con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos de bajos a excelentes.

<sup>57</sup> Molleti, N.; Kang, J. Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 958-961.

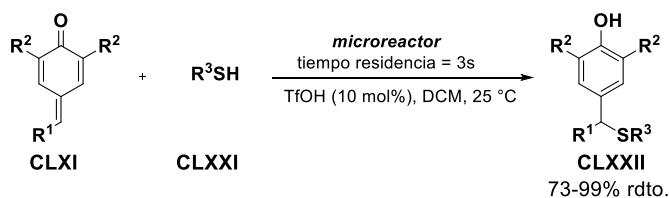
<sup>58</sup> Dong, N.; Zhang, Z.; Xue, X.; Li, X.; Cheng, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1460-1464.





**Esquema 52.** Adición conjugada 1,6-asimétrica de ácido tioacético a *para*-quinometanos.

En 2017 Anand y col.<sup>59</sup> tras desarrollar la 1,6-hidrofosfonilación a *para*-quinometanos, publicó la adición conjugada 1,6 de tioles a *para*-quinometanos catalizada por ácido trifílico en condiciones de flujo (esquema 53). De esta manera obtuvieron diversos diarilsulfuros con buenos rendimientos.

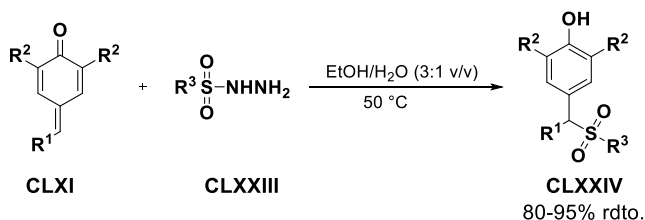


**Esquema 53.** Adición conjuga 1,6 de tioles a *para*-quinometanos.

Finalmente, en este último año, Cheng y col.<sup>60</sup> han llevado a cabo la síntesis de diaril sulfonas mediante la adición conjuga 1,6 y posterior aromatización y sulfonilación de *para*-quinometanos (esquema 54) obteniendo las diarilmetilsulfonas deseadas con buenos rendimientos.

<sup>59</sup> Jadhav, A. S.; Anand, R. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3716-3721.

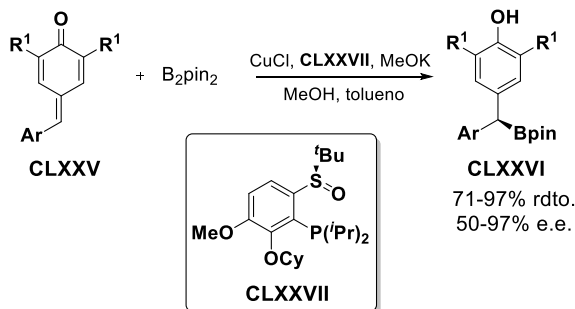
<sup>60</sup> Liu, T.; Liu, J.; Xia, S.; Meng, J.; Shen, X.; Zhu, X.; Chen, W.; Sun, C.; Cheng, F. *ACCS Omega* **2018**, 3, 1409-1415.



**Esquema 54.** Síntesis de diarilmetilsulfonas vía adición conjugada 1,6 y posterior aromatización y sulfonilación.

- Formación enlace C-B

Durante el desarrollo de nuestros estudios sobre la adición 1,6 de silicio a *para*-quinometanos, Liao y col.<sup>61</sup> publicaron la borilación 1,6-asimétrica de *para*-quinometanos catalizada por cobre utilizando el sulfóxido quiral **CLXXVII** como ligando (esquema 55).



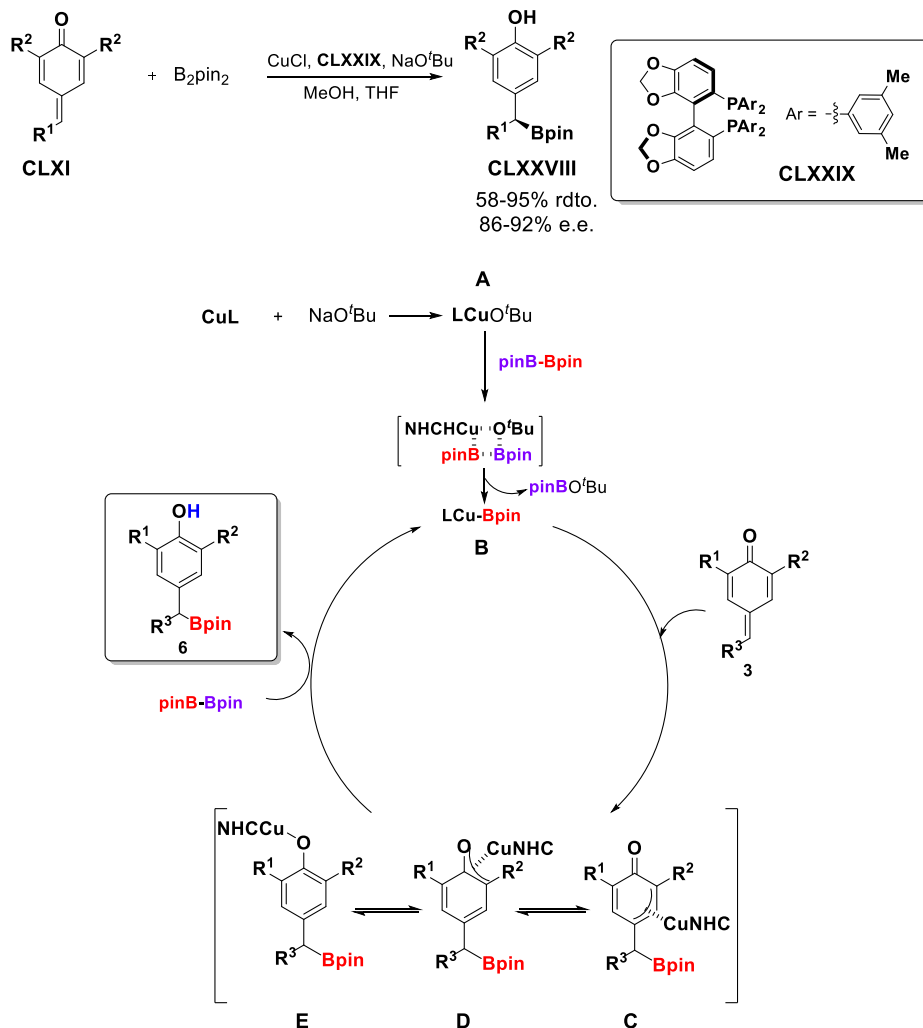
**Esquema 55.** Síntesis enantioselectiva de boronatos dibencílicos de Liao y col.

Simultáneamente en nuestro grupo de investigación, se estaba realizando la síntesis enantioselectiva de boronatos dibencílicos<sup>62,63</sup> mediante la adición conjugada 1,6-asimétrica a *para*-quinometanos catalizada por cobre y utilizando la fosfina quiral **CLXXVIII** como ligando (esquema 56).

<sup>61</sup> Lou, Y.; Cao, P.; Jia, T.; Zhang, Y.; Wang, M.; Liao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12134-12138.

<sup>62</sup> Jarava-Barrera, C.; Parra, A.; López, A.; Cruz-Acosta, F.; Collado-Sanz, D.; Cárdenas, D. J.; Tortosa, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 442-446.

<sup>63</sup> Estos resultados experimentales forman parte de la tesis doctoral del Dr. Carlos Ramiro Jarava-Barrera (2018, Universidad Autónoma de Madrid).



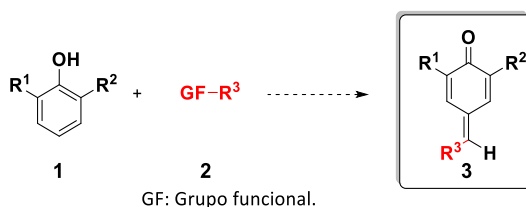
**Esquema 56.** Síntesis enantioselectiva de boronatos dibencílicos de Tortosa y col.

A la vez que se inició el estudio de la adición de complejos de boril cobre, se decidió explorar la adición de especies de silicio nucleófilas, siendo éste el principal objetivo de este capítulo.

## 1.2. Objetivos

Dentro de la búsqueda de una síntesis de diarilmetilsilanos nos planteamos los objetivos siguientes:

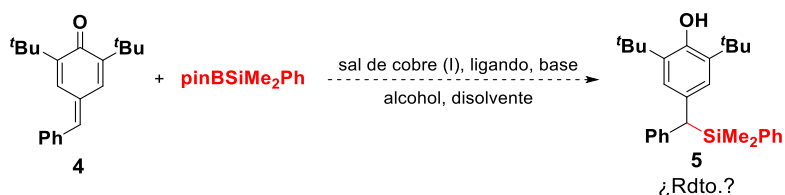
- 1) Sintetizar una serie de *para*-quinometanos **3** que permita el estudio completo de la reacción de sililación catalizada por cobre, con distintos sustituyentes tanto en la posición  $\alpha$  al carbonilo como en el en lace exocíclico. (esquema 57).



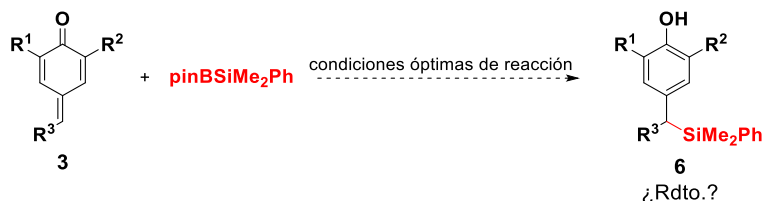
**Esquema 57.** Objetivo 1: Síntesis de *para*-quinometanos.

- 2) Llevar a cabo el estudio de sililación 1,6 catalizada por cobre de los *para*-quinometanos **3** sintetizados y determinar las condiciones óptimas así como el alcance de esta reacción (esquema 58).

**Optimización:**

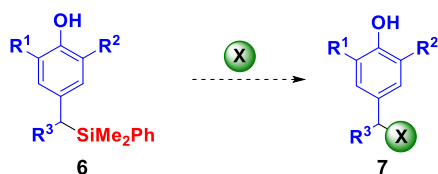


**Alcance de la reacción:**



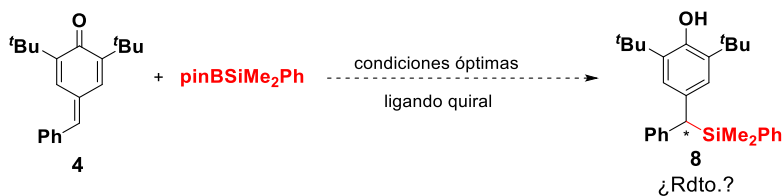
**Esquema 58.** Estudio de la reacción de sililación catalizada por cobre.

3) Evaluar la versatilidad del enlace C-Si en estos intermedios **6**.



**Esquema 59.** Síntesis de diarilmetanos a partir de la transformación del enlace C-Si.

4) Evaluar la reacción en versión asimétrica



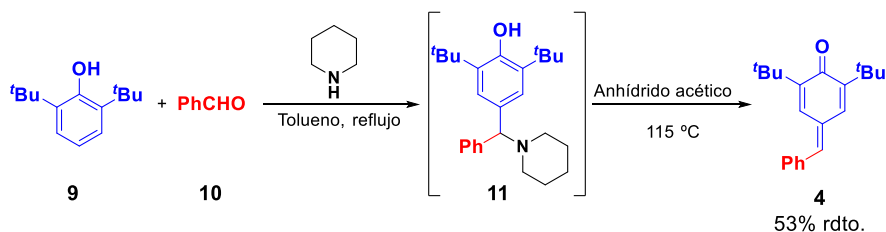
**Esquema 60.** Estudio de la reacción de sililación en versión asimétrica.

### 1.3. Resultados y discusión

#### 1.3.1. Síntesis de los materiales de partida

##### 1.3.1.1. Síntesis de los *para*-quinometanos **4**, **29-37** y **40**

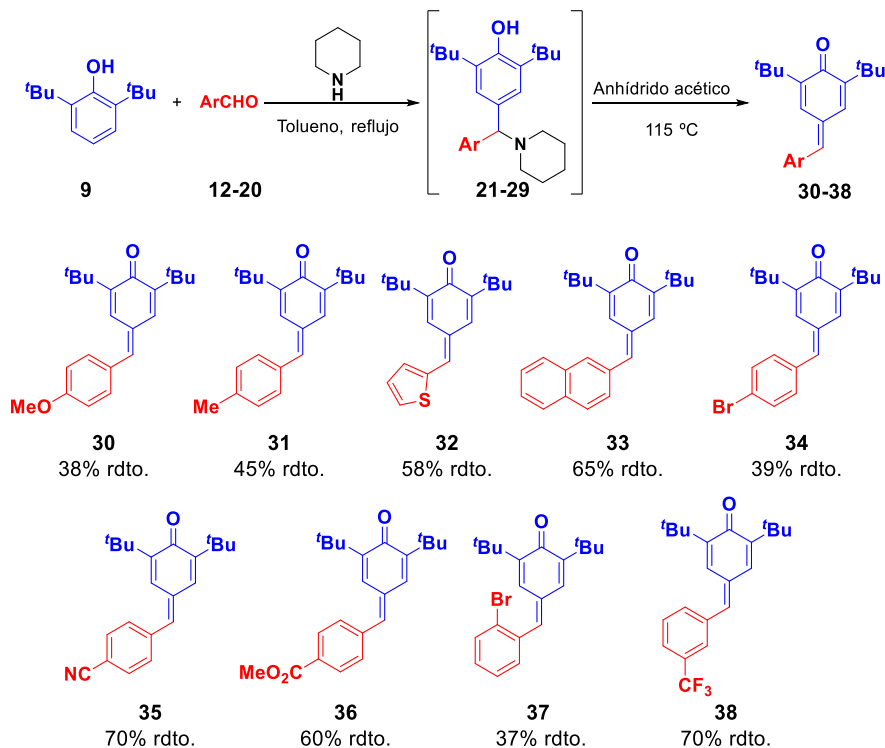
Empezamos el estudio con la síntesis del *para*-quinometano **4**, que tiene dos grupos *tert*-butilo en el doble enlace  $\alpha$  al carbonilo y un fenilo como sustituyente del doble enlace exocíclico (esquema 61). Dicho compuesto se sintetizó mediante dos etapas “one pot”, una reacción de Mannich viníloga utilizando como base piperidina, seguida de una eliminación con anhídrido acético (esquema 61).



Esquema 61. Síntesis del *para*-quinometano **4**.

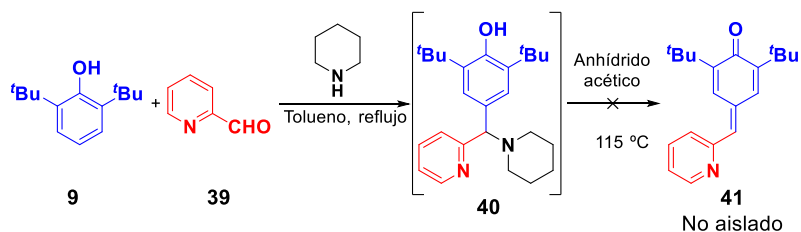
Con este procedimiento se logró sintetizar con éxito los *para*-quinometanos **30-38**, utilizando el fenol **9** y diferentes aldehídos **12-20** para obtener productos con diferentes sustituyentes aromáticos en el anillo del doble enlace exocíclico (esquema 62). De esta manera, se obtuvieron los *para*-quinometanos con sustituyentes dadores de electrones en el anillo aromático (**30-31**) con rendimientos moderados. Con el empleo del furfuraldehído **14**, se obtuvo el correspondiente *para*-quinometano **32** con rendimiento del 58%. En el caso del uso del aldehído del naftilo se obtuvo el *para*-quinometano **33** con 65% de rendimiento. Los *para*-quinometanos con grupos atractores de electrones en el anillo aromático se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos (**34**, **35**, **36**). A partir del 2-bromobenzaldehído **19** se obtuvo el *para*-quinometano **37** con un 37% de rendimiento, y el aldehído

trifluorometilado **20** dio lugar al *para*-quinometano **38** con un sustituyente electroatractor en posición *meta* con buen rendimiento (esquema 62).



Esquema 62. Síntesis de los *para*-quinometanos **30-38**.

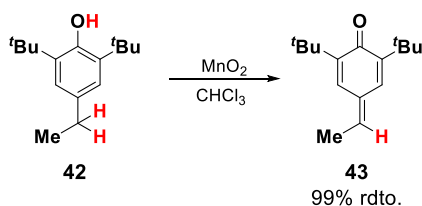
Desafortunadamente, los intentos a la hora de sintetizar el *para*-quinometano con una piridina como sustituyente aromático **41** utilizando esta estrategia sintética no tuvieron éxito, observando los materiales de partida (esquema 63).



Esquema 63. Intento fallido de obtener el *para*-quinometano **41**.

### 1.3.1.2. Síntesis del *para*-quinometano **43**

Debido a la volatilidad de los aldehídos alifáticos sencillos, para llevar a cabo la síntesis de un *para*-quinometano con un sustituyente alifático en el doble enlace exocíclico fue necesario realizar la síntesis por un método diferente al de la reacción de Mannich viníloga. De este modo, mediante la oxidación con dióxido de manganeso del fenol comercial **42**, con sustituyentes *tert*-butilo en las posiciones 2 y 6 con un etilo en la posición 4, se pudo obtener el *para*-quinometano **43** con un rendimiento excelente en una sola etapa (esquema 64).<sup>64</sup>



**Esquema 64.** Síntesis del *para*-quinometano **43** por oxidación del fenol **42**.

### 1.3.1.3. Síntesis de los *para*-quinometanos **69-72**, **78**, **85-86**

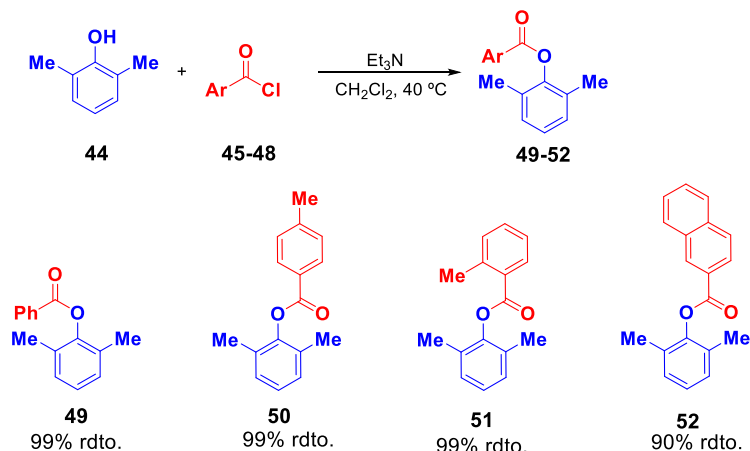
Una limitación importante en la metodología de la síntesis de *para*-quinometanos por reacción de Mannich viníloga es que los sustituyentes alquílicos en las posiciones 2 y 6 de los fenoles de partida deben ser voluminosos (**9**, esquemas 62 y 63). Por ello, para sintetizar *para*-quinometanos que no tengan un grupo *tert*-butilo en dichas posiciones, fue necesario el empleo de una metodología alternativa. Basándonos en una descrita previamente,<sup>65</sup> el método sintético consiste en cuatro etapas:

<sup>64</sup> Nakagawa, R.; Uno, T.; Kubo, M.; Itoh, T. *Polym. Bull.* **2012**, *68*, 1831-1844.

<sup>65</sup> Olah, M. G.; Robbins, J. S.; Baker, M. S.; Philips, S. T. *Macromolecules*, **2013**, *46*, 5924-5928.

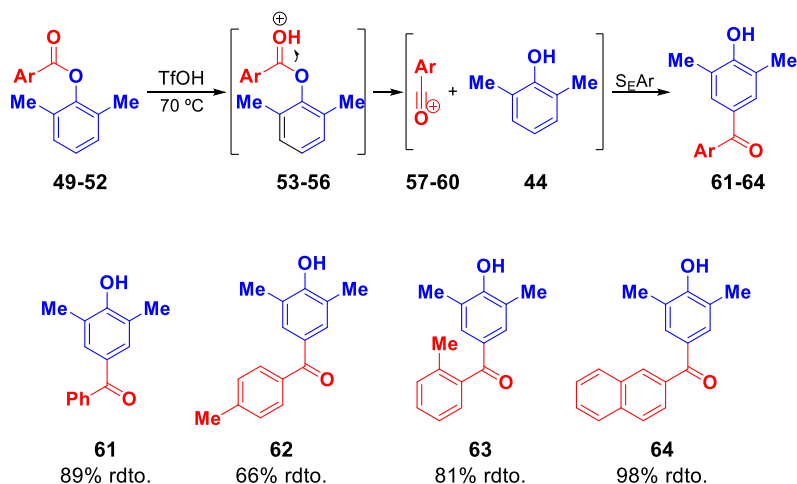


- 1) Acilación del fenol, obteniendo los ésteres correspondientes con excelentes rendimientos (esquema 65). Como se puede observar la reacción es compatible anillos con sustituciones *orto* y *para*, así como con sustituyentes como el grupo naftilo.



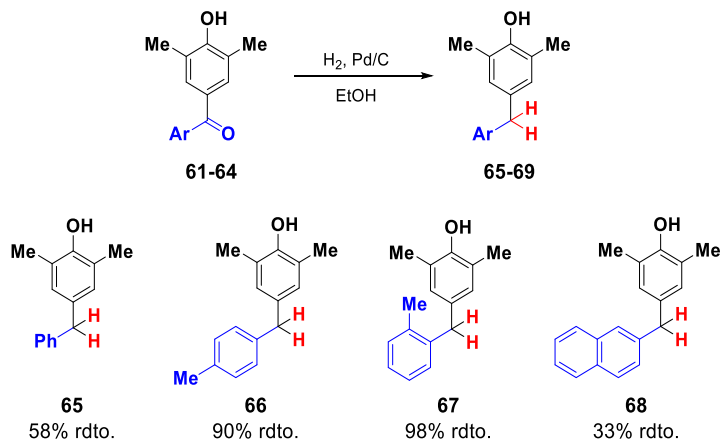
**Esquema 65.** Acilación de los fenoles de partida.

- 2) Transposición de Fries, la cual consiste en la formación *in situ* de un catión acilo mediante la ruptura de un enlace C-O en los fenoles benzoilados. Dichos cationes **57-60** reaccionan con el fenol **44**, generando las cetonas **61-64** correspondientes con excelentes rendimientos, a través de una sustitución electrófila aromática ( $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ ). En el caso de que las posiciones *orto* no estuviesen sustituidas, se obtendrían mezcla de productos de sustitución *orto* y *para* (esquema 66).



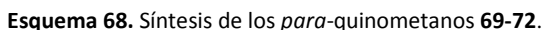
Esquema 66. Síntesis de las cetonas **61-64** por transposición de Fries.

- 3) Hidrogenación catalizada por paladio sobre carbono de las cetonas **61-64** obteniendo los diarilmetanos correspondientes con rendimientos de moderados a buenos (esquema 67). En el caso de que el anillo aromático esté sustituido, los resultados obtenidos son mejores que los que se obtienen con el anillo aromático sin sustituir o con un grupo naftilo.



Esquema 67. Síntesis de los diarilmetanos **63-66** por hidrogenación.

- 4) Finalmente, mediante oxidación con dióxido de manganeso de los diarilmetanos **65-68** se obtienen los correspondientes *para*-quinometanos **69-72** (esquema 68) con excelentes rendimientos.



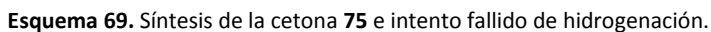
**69**  
 99% rdto.

**70**  
 99% rdto.

**71**  
 99% rdto.

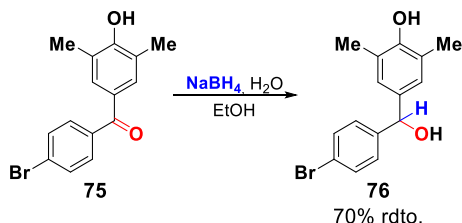
**72**  
 98% rdto.

Sin embargo, al intentar hidrogenar la cetona **75**, sintetizada de manera similar a las cetonas **61-64**, con un átomo de bromo en posición *para*, se obtuvo el compuesto **65** en lugar del diarilmetano deseado (esquema 69).



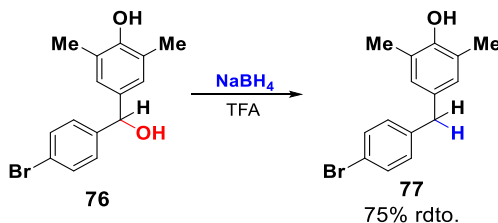
Para resolver este problema, se realizó la reducción de dicha cetona en dos etapas:

- 1) En primer lugar, se realizó la reducción de la cetona **75** al correspondiente alcohol **76** utilizando borohidruro sódico en etanol con buen rendimiento (esquema 70).



**Esquema 70.** Reducción de la cetona **75** con borohidruro sódico.

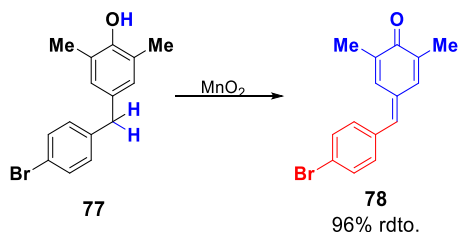
- 2) A continuación, empleando la reacción de Gible<sup>66</sup>, se llevó a cabo la reducción del alcohol **76** al diarilmetano **77** deseado con buen rendimiento (esquema 71).



**Esquema 71.** Reducción del alcohol **76** por reacción de Gible.

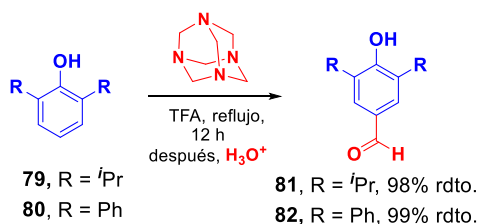
Finalmente, el diarilmetano **77** mediante oxidación con dióxido de manganeso se obtuvo el *para*-quinometano **78** con un rendimiento excelente (esquema 72).

<sup>66</sup> Gible, G. W.; Leese, R. M. *Synthesis* **1977**, 172-176.



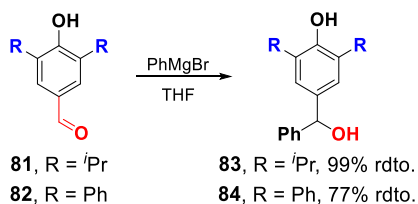
**Esquema 72.** Síntesis del *para*-quinometano **78**.

Para abordar la síntesis de *para*-quinometanos con sustituyentes diferentes a un grupo *terc*-butilo o metilo en posición  $\alpha$  al carbonilo se utilizó otra ruta sintética, en la que se partió de fenoles con grupos fenilo e isopropilo en la posición  $\alpha$  al carbonilo. Fue necesaria la síntesis de los 4-formil fenoles. Estos 4-formil fenoles **81** y **82** se pudieron sintetizar mediante la reacción de Duff<sup>67</sup> a partir de los fenoles **79** y **80** con buenos rendimientos (esquema 73).



**Esquema 73.** Síntesis de los 4-formilfenoles **81-82** por reacción de Duff.

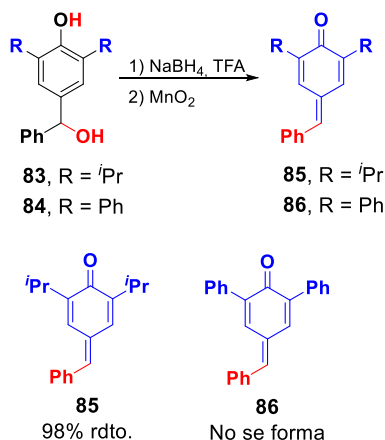
Una vez obtenidos los 4-formil fenoles, se hicieron reaccionar con bromuro de fenilmagnesio para dar lugar a los correspondientes alcoholes **83** y **84** con buenos rendimientos (Esquema 74).



**Esquema 74.** Síntesis de los alcoholes **83-84** por adición de bromuro de fenilmagnesio.

<sup>67</sup> Duff, J. C.; Bills, E. J. *J. Chem. Soc.* **1932**, 1987-1988.

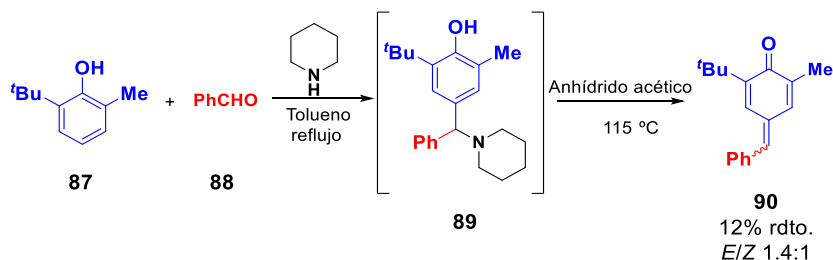
A continuación, a partir de la reacción de Gibble y posterior oxidación con dióxido de manganeso se puede generar el *para*-quinometano **85** con buen rendimiento. Desafortunadamente, debido a la posible estabilidad del fenol de partida por la conjugación de los tres anillos aromáticos, el *para*-quinometano **86** no se pudo obtener por este método (esquema 75).



**Esquema 75.** Síntesis de los *para*-quinometanos **85** e intento fallido de sintetizar **86**.

#### 1.3.1.4. Síntesis del *para*-quinometano **90**

Finalmente, se decidió sintetizar un *para*-quinometano con sustitución no simétrica en las posiciones  $\alpha$  al carbonilo. La metodología empleada para su síntesis fue la reacción de Mannich viníloga seguida de eliminación empleada anteriormente para sintetizar los *para*-quinometanos **30-38** partiendo del fenol **87** y el aldehído **88**. El correspondiente *para*-quinometano **90** se obtuvo como mezcla de isómeros *E/Z* con rendimiento bajo (esquema 76).

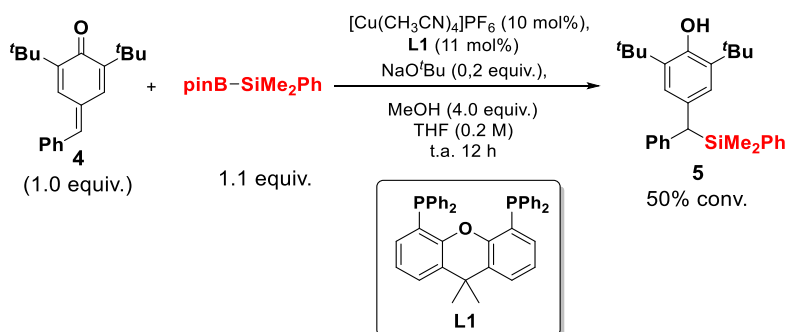


**Esquema 76.** Síntesis de los *para*-quinometanos **90**.

### 1.3.2. Estudio de la reacción de sililación catalizada por cobre

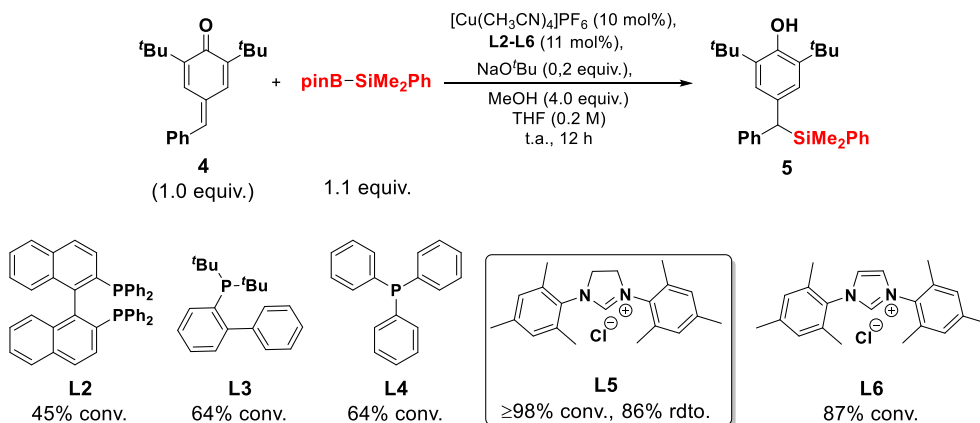
#### 1.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción

Una vez sintetizados una serie de *para*-quinometanos, comenzamos la búsqueda de las condiciones óptimas para la reacción de sililación. Para ello, teniendo en cuenta la experiencia de nuestro grupo de investigación en catálisis con cobre, escogimos como sustrato modelo el *para*-quinometano **4**, BpinSiMe<sub>2</sub>Ph como fuente de silicio, Cu(CH<sub>3</sub>CN)PF<sub>6</sub> como fuente de cobre, xantphos **L1** como ligando, *tert*-butóxido sódico como base y metanol como fuente de protones. Empleando dichas condiciones, se obtuvo el producto de sililación deseado con una conversión moderada (esquema 77).



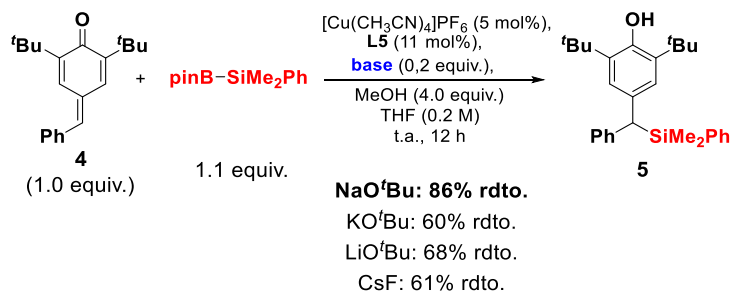
Esquema 77. Reacción de sililación.

A continuación, se estudió la reacción con diferentes ligandos: fosfinas bidentadas (**L2**), fosfinas monodentadas (**L3** y **L4**) y ligandos tipo NHC (**L5** y **L6**). En general, el uso de fosfinas proporcionaba conversiones más bajas que las que se obtenían con ligandos carbeno. Así, el empleo del ligando **L5** condujo al silano dibencílico **5** deseado, que se obtuvo con conversión total y un rendimiento aislado del 86% (esquema 78).



Esquema 78. Optimización de ligandos.

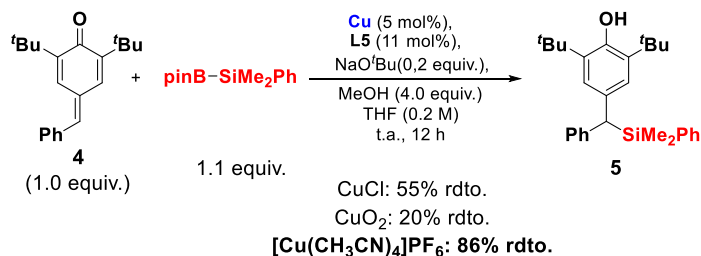
Una vez obtenido el ligando óptimo para la sililación, se procedió al estudio de diferentes bases. La reacción de sililación se realizó utilizando  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{LiO}^t\text{Bu}$  y  $\text{CsF}$ . En todos los casos las conversiones no fueron completas (esquema 79) y, por lo tanto, los rendimientos fueron en general moderados.



Esquema 79. Optimización de la base.

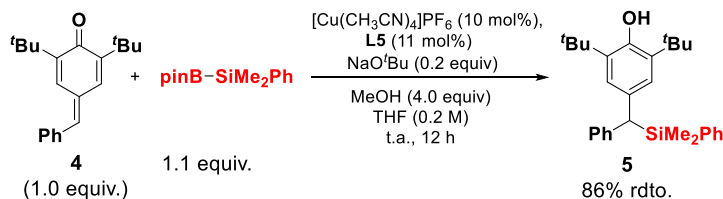
También se estudió si la fuente de cobre tenía repercusión en el rendimiento del silano dibencílico deseado, en donde se observó que tanto con el empleo de cloruro de cobre como de óxido de cobre (II) los rendimientos eran inferiores al obtenido con  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  (Esquema 80).





Esquema 80. Optimización de la fuente de cobre.

A continuación, se estudió la reacción con una carga catalítica menor del 5 mol% en donde se observó que el producto se obtenía con un rendimiento del 35%. También se llevaron a cabo ensayos con 2.0 equivalentes de metanol y en ausencia de éste, observando unos rendimientos del 46% y 57% respectivamente. Finalmente, se comprobó que llevando la reacción sin cobre y sin ligando no tenía lugar. Por lo que las condiciones óptimas encontradas son las mostradas en el esquema siguiente (esquema 81).



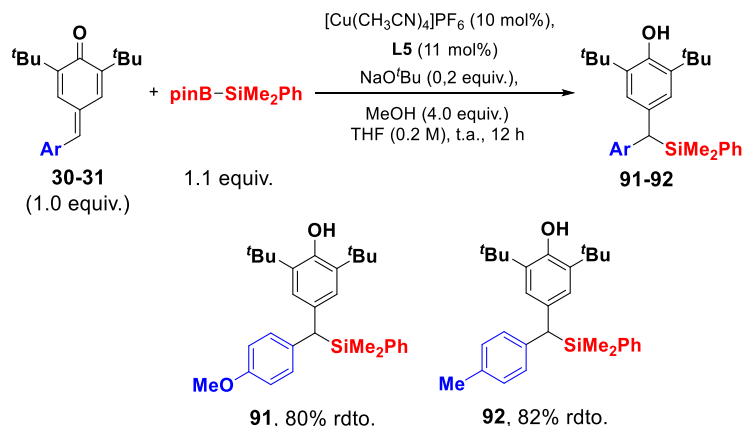
Esquema 81. Condiciones óptimas de reacción.

Con estas condiciones de reacción, pasamos al estudio del alcance de la reacción de sililación.

### 1.3.3. Estudio del alcance estructural de la reacción de sililación

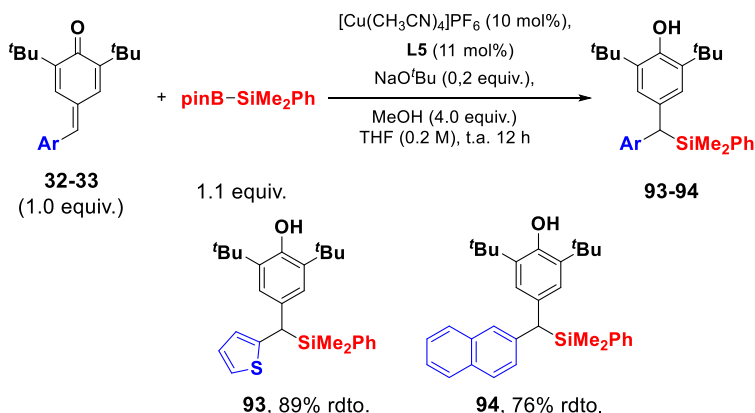
Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción, procedimos al estudio del alcance estructural de la reacción de sililación con los diferentes *para*-quinometanos sintetizados en la sección 1.3.1.

En primer lugar, estudiamos la síntesis de los silanos dibencílicos **91** y **92** con sustituyentes electrodonadores en posición *para* del anillo obteniéndolos con rendimientos del 80% y el 82% respectivamente (esquema 82).



**Esquema 82.** Estudio del alcance de la reacción con sustituyentes aromáticos donadores electrones.

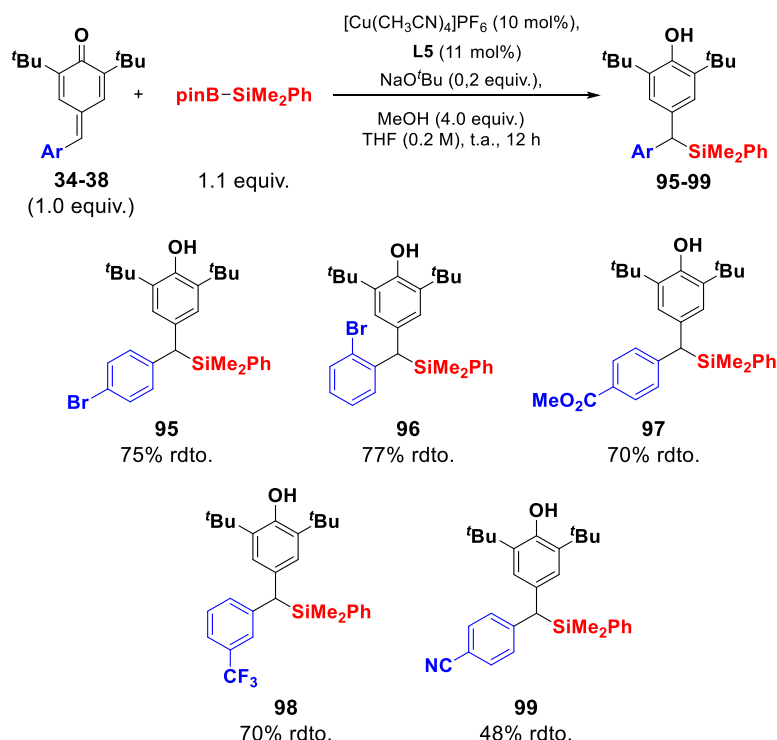
El estudio de la reacción con los *para*-quinometanos **32** con un tiofeno y **33** con un grupo naftilo dieron lugar a los silanos deseados con rendimientos altos, 89% y 76% respectivamente.



**Esquema 83.** Estudio del alcance de la reacción utilizando los *para*-quinometanos con un tiofeno y un naftilo.

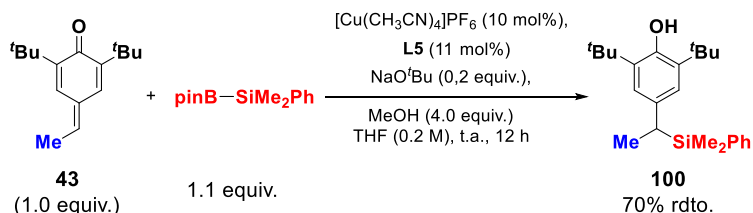
A continuación, procedimos a estudiar el alcance estructural de la reacción utilizando sustituyentes aromáticos atractores de electrones **34-38**. El empleo de los *para*-quinometanos **34** y **37** con anillos aromáticos con un átomo de bromo en *para* y en *orto*, respectivamente, condujo a los correspondientes

silanos **95** y **96** con buenos rendimientos. Al utilizar el *para*-quinometano **36** con un éster en posición *para* y el *para*-quinometano **38** con un sustituyente trifluorometilo en la posición *meta* se obtuvieron los productos **97** y **98** con rendimientos altos. Sin embargo, al utilizar un *para*-quinometano **35** con un sustituyente *para* ciano en el anillo aromático dio lugar al silano **99** con una conversión del 67% y un rendimiento moderado del 48% (esquema 84).



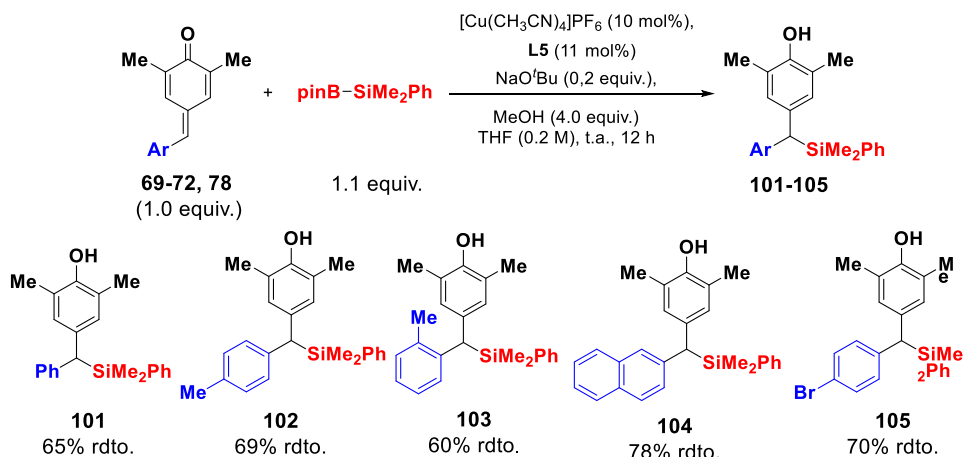
**Esquema 84.** Estudio del alcance de la reacción con sustituyentes aromáticos con sustituyentes atractores de electrones.

Esta metodología también fue compatible con un resto alifático en el doble enlace exocíclico. Así, la reacción de sililación del *para*-quinometano **43** dio como producto al silano **100** con un buen rendimiento del 70% (esquema 85).



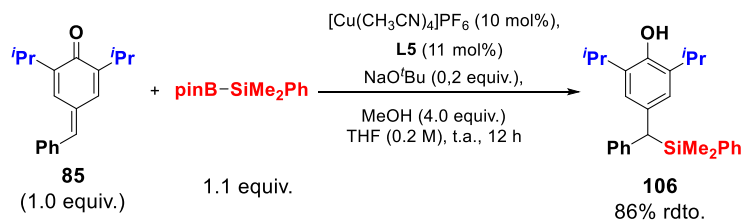
**Esquema 85.** Estudio del alcance de la reacción utilizando el *para*-quinometano **43**.

Una vez estudiado el alcance de la reacción con los *para*-quinometanos con *terc*-butilos como sustituyentes en las posiciones  $\alpha$  al carbonilo se procedió a estudiar el comportamiento de los *para*-quinometanos con metilos en las posiciones  $\alpha$  al grupo carbonilo bajo las mismas condiciones. Así, se obtuvieron los productos de sililación **101-105**, los cuales tenían diferente sustitución en el anillo aromático, con buenos rendimientos (esquema 86).



**Esquema 86.** Estudio del alcance de la reacción utilizando metilos como sustituyentes en  $\alpha$  al carbonilo.

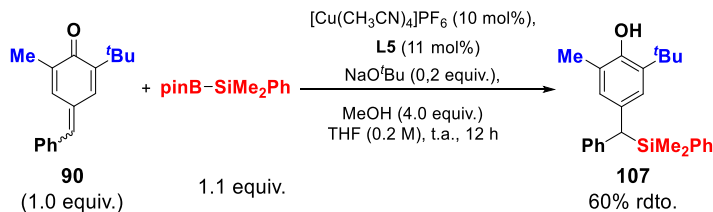
A continuación, procedimos a estudiar el alcance de la reacción utilizando el *para*-quinometano **85**, con un fenilo en el doble enlace exocíclico e isopropilos como sustituyentes en las posiciones contiguas al grupo carbonilo. El compuesto **106** se sintetizó con un rendimiento alto del 86% (esquema 87).



**Esquema 87.** Estudio del alcance de la reacción utilizando con sustituyente isopropilo en  $\alpha$  al carbonilo.

Por último, estudiamos la sililación del *para*-quinometano no simétrico **90**. Este sustrato se sintetizó como mezcla *E/Z* en el doble enlace exocíclico. Dicha mezcla no afectó al transcurso de la reacción y el *para*-quinometano **90** dio

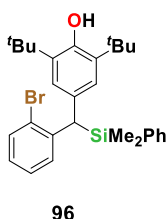
lugar al correspondiente silano **107** con rendimiento moderado del 60% (esquema 88).



**Esquema 88.** Sililación del *para*-quinometano no simétrico.

### 1.3.4. Determinación de la estructura.

Mediante difracción de rayos X de monocristal pudimos confirmar inequívocamente la estructura de los sililos sintetizados utilizando un cristal obtenido en *n*-hexano del compuesto **96**.



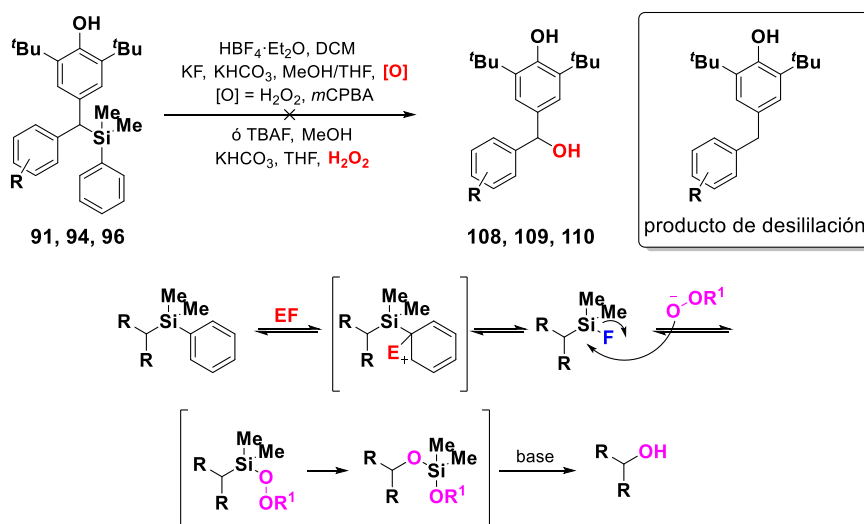
**Figura 5.** Estructura del compuesto **96** determinada por difracción de rayos X de monocristal.

### 1.3.5. Funcionalización del enlace C-Si

Una vez estudiado el alcance de la reacción de sililación catalizada por cobre, nuestro objetivo era utilizar estos silanos dibencílicos como materiales de partida en la síntesis de distintos derivados de diarilmetano. Así quedaría probada la utilidad de estos silanos como intermedios sintéticos. Para esta síntesis divergente procedimos a realizar reacciones de funcionalización del enlace C-Si.

## 1.3.5.1. Versatilidad enlace C-Si

En primer lugar decidimos llevar a cabo la síntesis de diarilcarbinos mediante la oxidación del silano. Desafortunadamente, utilizando las condiciones habituales de oxidación de Fleming-Tamam,<sup>68</sup> haciendo uso de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como fuente de fluoruro y  $\text{H}_2\text{O}_2$  o *m*CPBA como oxidante, no fue posible obtener el diarilcarbinol deseado. Además, al utilizar TBAF como fuente de fluoruro y  $\text{H}_2\text{O}_2$  como oxidante tampoco se observó la formación del producto deseado. En ambos caso se observó el producto de desililación.

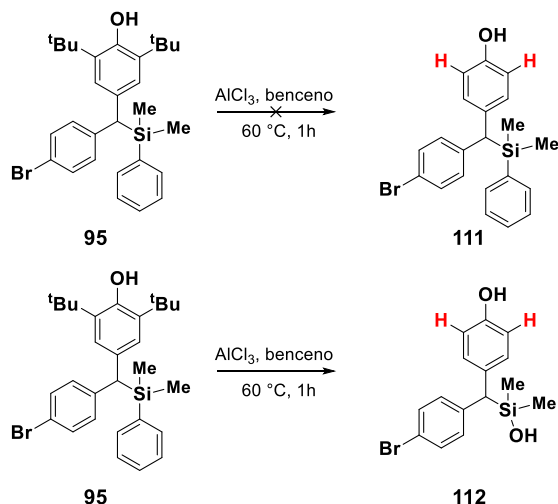


Esquema 89. Oxidación y mecanismos reacción tipo Fleming-Tamam.

También decidimos realizar la eliminación de los grupos *terc*-butilos<sup>69</sup> del silano **95**, pero el producto deseado **111** no se obtuvo. Lo que parecía observarse era la eliminación de los grupos *terc*-butilo del silanol **112**, el cual tras varios intentos no se pudo caracterizar.

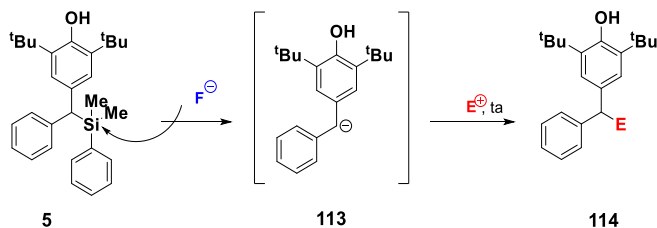
<sup>68</sup> a) Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D. C.; Plaut, H. E.; Sanderson, P. E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1995**, 317-337. b) Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4757-4759. c) Ito, H.; Kosaka, Y.; Nonoyama, K.; Sasaki, Y.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7424-7427.

<sup>69</sup> Chu, W.; Zhang, L.; Bao, X.; Zhao, X.; Zeng, C.; Du, J.; Zhang, G.; Wang, F.; Ma, X.; Fan, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9229-9233.



**Esquema 90.** Intento fallido de eliminación de los grupos *terc*-butilo del silano **95**.

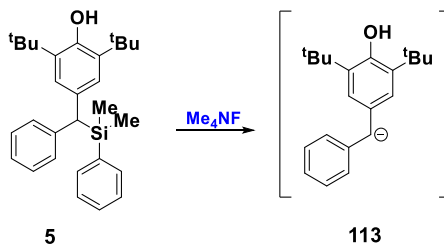
Debido a los problemas encontrados, tanto de oxidación como de des-*di**terc*-butilación, nos propusimos llevar a cabo la desililación del compuesto **5** y posterior captura del anión dibencílico **113** con un electrófilo (esquema 91).



**Esquema 91.** Desililación y captura con electrófilos del anión dibencílico.

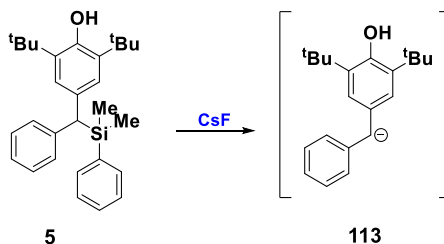
Para ello, se probaron dos metodologías.

**Método A:** siguiendo las condiciones utilizadas por Scheidt<sup>70</sup> en 2012 en las que usaba Me<sub>4</sub>NF en THF para generar el anión **113** (esquema 92).



**Esquema 92.** Desililación según Scheidt.

**Método B:** siguiendo las condiciones descritas por Gevorgyan<sup>71</sup> en 2012 utilizando CsF en DMF anhidro para la generación del anión dibencílico **113** (esquema 93).



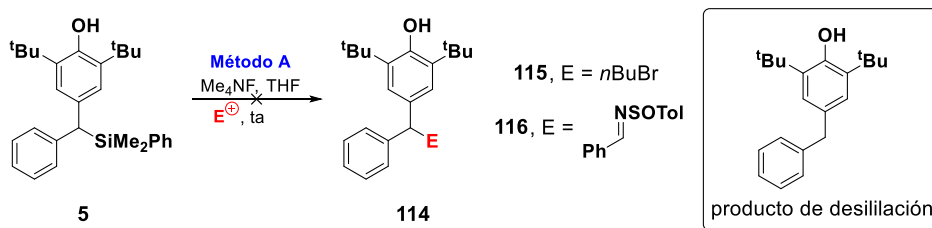
**Esquema 93.** Desililación según Gevorgyan.

En primer lugar, se realizaron dos pruebas usando las condiciones del método A. En este caso, se utilizaron como electrófilos el bromuro de butilo **115** y la sulfonil imina **116**. En ambos casos, no se obtuvo el producto deseado, y sólo el producto de desililación fue observado. Este hecho parece indicar que el anión dibencílico se genera, pero debido a la estabilidad no reacciona con el correspondiente electrófilo.

<sup>70</sup> Breken, J. A.; Chernyak, D.; White, K. L.; Scheidt, K. A. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1205-1210.

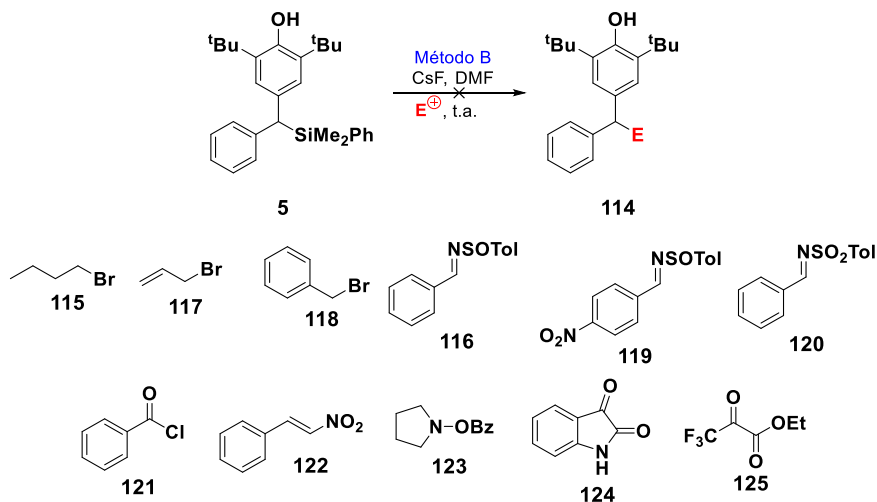
<sup>71</sup> Huang, C.; Ghautadze, N.; Godoi, B.; Gevorgyan, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9789-9792.





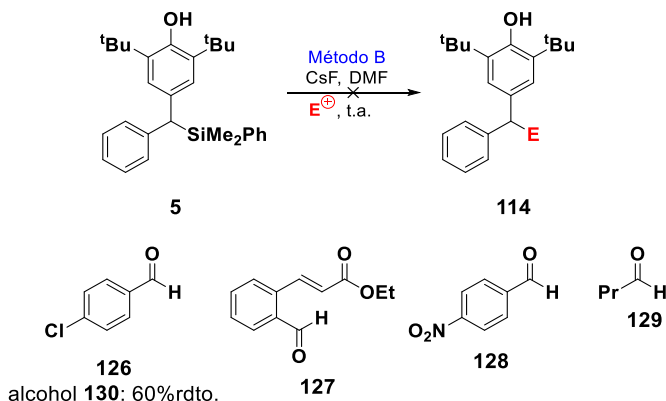
Esquema 94. Pruebas usando la metodología A.

A continuación, decidimos probar las condiciones del método B donde se probaron diferentes bromuros **115** y **117-118**, sulfonil iminas **116** y **120-120**, cloruros de ácido **121**, alquenos **122**, aminas **123-124** y el piruvato **125** como electrófilos. Desafortunadamente, en ninguno de los casos se observó el producto de adición del electrófilo (esquema 95).



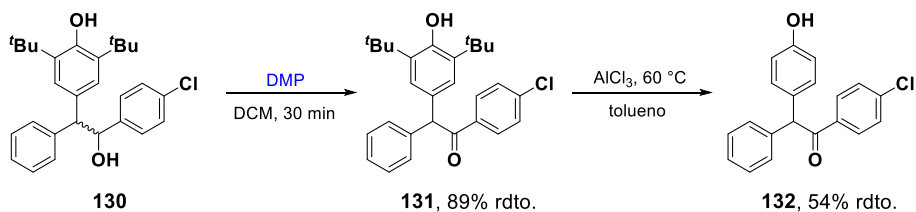
Esquema 95. Reacción de captura del anión dibencílico con diferentes electrófilos.

Afortunadamente, con esta metodología pudimos observar que usando el aldehído **126** se obtuvo el alcohol **130** deseado como mezcla de diastereoisómeros 1:1 proveniente de la captura del anión dibencílico **113** con dicho aldehído con un rendimiento moderado del 60%. Desafortunadamente, con el resto de aldehídos, no se observaron los alcoholes correspondientes (esquema 96), sin encontrar una causa que justificara dicho comportamiento.



**Esquema 96.** Reacción de captura del anión dibencílico con diferentes aldehídos.

Finalmente, para llevar a cabo la eliminación de los grupos *tert*-butilos fue necesario oxidar el alcohol **130** a la cetona utilizando periodinano de Dess-Martin (DMP)<sup>72</sup> obteniendo la cetona **131** deseada con buen rendimiento (esquema 97). A continuación, se realizó la eliminación de los grupos *tert*-butilos usando las condiciones de Fan<sup>69</sup> utilizando tricloruro de aluminio en tolueno a 60 °C, obteniendo el diarilmetano **132** deseado con un rendimiento moderado del 54% (esquema 97).

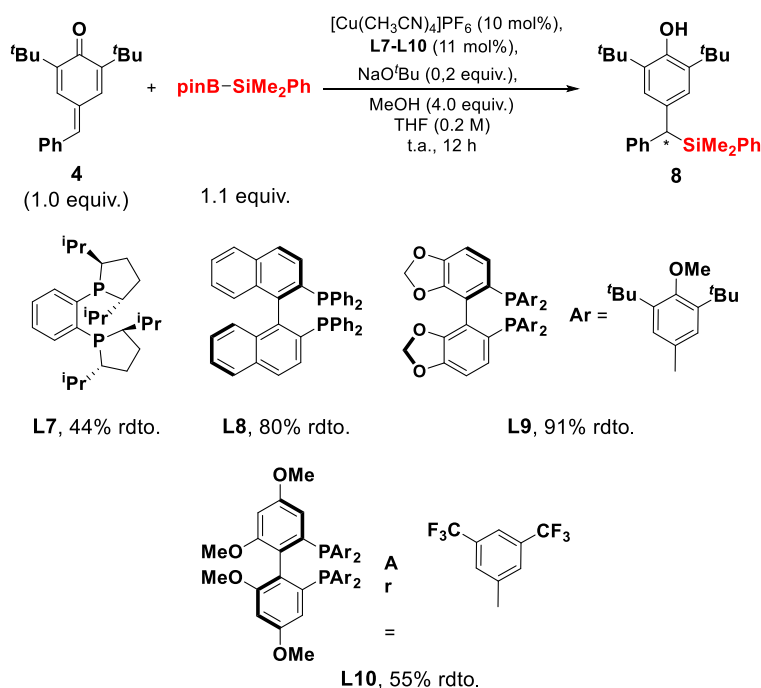


**Esquema 97.** Oxidación y posterior eliminación de los grupos *t*Bu del alcohol **130**.

<sup>72</sup> Wright, N. E., Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3409-3413.

## 1.3.6. Estudio de la reacción de sililación en versión asimétrica

Uno de los objetivos principales del presente capítulo es el desarrollo de la síntesis enantioselectiva de silanos dibencílicos. Una vez visto el alcance estructural de la reacción y de las posibles derivatizaciones, decidimos abordar la reacción de sililación de *para*-quinometanos en versión asimétrica. De esta manera, empleando las mismas condiciones usadas en la sililación de manera racémica utilizando en este caso ligandos quirales como los ligandos **L7-L10** la reacción tenía lugar obteniendo el producto deseado con rendimientos de moderados a buenos (esquema 98). Desafortunadamente, la relación enantiomérica no la pudimos medir ya que por técnicas de HPLC no se podían separar.

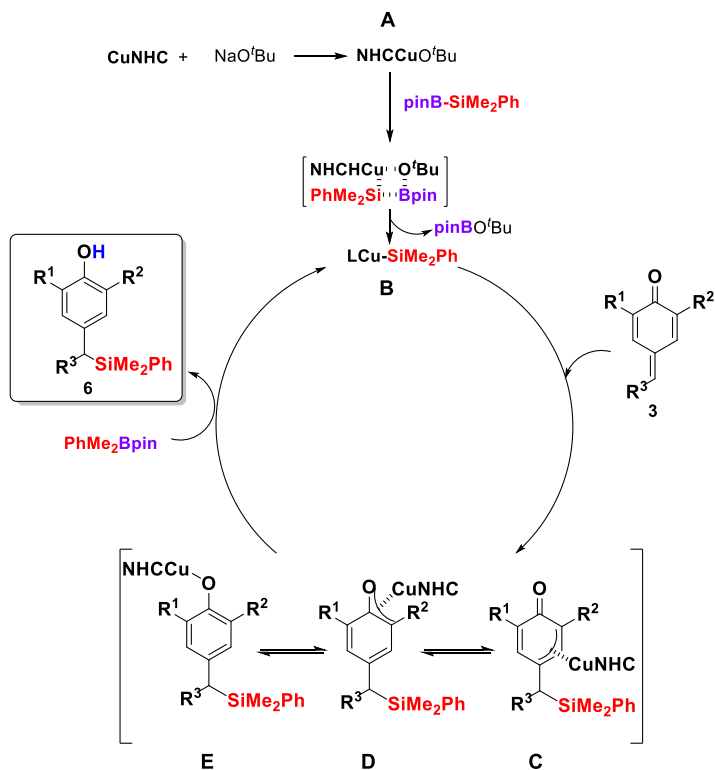


**Esquema 98.** Estudio de la reacción de sililación en versión asimétrica.

### 1.3.7. Propuesta mecanística

Apoyados en el mecanismo propuesto para las adiciones de complejos de sililcobre aceptores de Michael<sup>73</sup>, proponemos el siguiente mecanismo (esquema 99). En primer lugar, la fuente de cobre se coordina con el ligando, y a continuación reacciona con la base para formar el alcóxido de cobre **A**, que en presencia de pinB-SiMe<sub>2</sub>Ph forma la especie nucleófila de silicio-cobre catalíticamente activa **B** a través de una metátesis de enlace  $\sigma$ . A continuación, **B** se coordina al doble enlace del material de partida, y la adición conjugada tiene lugar mediante una inserción del dobel enlace exocíclico en el enlace Cu-Si, formando un enlace C-Si entre el átomo de silicio rico en electrones y la posición más electrófila del *para*-quinometano **6**. De esta manera, se forma la especie **C**, que está en equilibrio con las especies **D** y **E**, diferenciándose en la posición de coordinación del cobre. A continuación, el fenóxido de cobre **E** reacciona directamente con una molécula de sililborano dando el producto **6** generando de nuevo el complejo de cobre-silicio **B** regenerando así el ciclo catalítico (esquema 99).

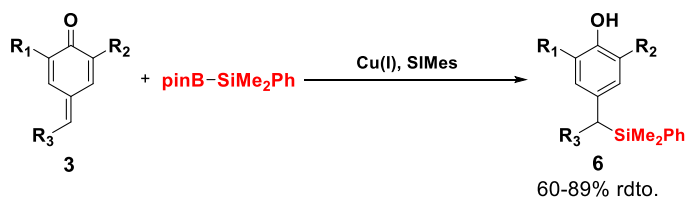
<sup>73</sup> Mirar referencia 71d de la introducción de la presente tesis.



Esquema 99. Mecanismo de reacción propuesto.

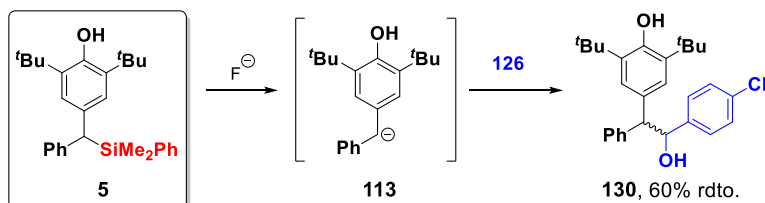
#### 1.4. Conclusiones

Hemos desarrollado un nuevo método para la síntesis de silanos bencílicos y dibencílicos mediante un proceso de sililación de *para*-quinometanos (esquema 100). Esta sililación permite el acceso a un amplio abanico de productos con buenos rendimientos.



**Esquema 100.** Sililación conjugada 1,6- a *para*-quinometanos.

En un ejemplo hemos conseguido demostrar que los silanos sintetizados pueden ser equivalentes sintéticos de carbaniones dibencílicos. El carbanión dibencílico se ha podido capturar con el aldehído **126** obteniendo el compuesto **130** con un rendimiento del 60% (esquema 101).



**Esquema 101.** Versatilidad sintética del enlace C-Si.

Desafortunadamente, la variante asimétrica de la sililación no se pudo llevar a cabo debido a que los productos obtenidos no se podían separar por técnicas de HPLC y la derivatización no es muy factible debido a que la reactividad al tener un grupo hidroxilo en posición *para* proporciona estabilidad a la molécula, siendo esta así menos reactiva.

## 1.5. Información suplementaria

### 1.5.1. Técnicas generales

#### Cromatografía

##### *Cromatografía en capa fina.*

El seguimiento de las reacciones se efectuó por cromatografía en placa fina empleando cromatofolios de gel de sílice de tipo 60 F254, de un espesor de capa de 0.2 mm (Merck). El análisis de los cromatogramas se llevó a cabo en una lámpara de luz ultravioleta de longitud de onda 254/365 nm, o bien se utilizaron como reveladores químicos disoluciones de ácido fosfomolibdico y/o vainillina.

##### *Cromatografía en columna*

La separación y purificación de todas las mezclas de reacción se realizó mediante cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash) usando gel de sílice 60 con tamaño de partícula 230-400 mesh (Merck) Florisil® con tamaño de partícula 100-200 mesh (Aldrich). El eluyente empleado se especifica en cada caso, así como las proporciones de los disolventes, expresadas en volumen/volumen.

#### Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  se realizaron en el espectrómetro *Bruker AV-300* a 300 MHz y los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  se realizaron en el espectrómetro *Bruker AVII-300* a 75 MHz. Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente en  $\text{CDCl}_3$  como disolvente. Los desplazamientos químicos se describen en la escala de  $\delta$  (en ppm) tomando como referencia la señal del disolvente

empleado (7.26 ppm  $^1\text{H}$ ; 77.0 ppm  $^{13}\text{C}$ ). Las constantes de acoplamiento se expresan en hertzios. En los espectros de  $^1\text{H}$  se indica además la multiplicidad, el valor de las constantes de acoplamiento ( $J$ , en Hz) y el número de protones correspondientes a cada señal. Las multiplicidades aparecen dadas como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintete), sept (septuplete), m (multiplete) y bs (singlete ancho).

### Espectrometría de masas

Espectrometría de Masas (MS) y Alta Resolución de Espectrometría de Masas (HRMS) se registraron en un espectrómetro GCT Agilent Technologies 6890N usando Impacto Electrónico (E.I.) a 70 eV y electrospray (ESI+) como técnicas. Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa ( $m/z$ ).

### Puntos de fusión

Los puntos de fusión (P.f.) se han determinado en un aparato *Büchi Melting Point B-540* en tubos capilares abiertos y no están corregidos.

#### 1.5.2. Disolventes, reactivos y condiciones de reacción

##### Disolventes

La mayoría de las reacciones se realizaron bajo atmósfera de inerte (indicado en cada caso), utilizando vidrio seco en estufa con técnicas estándar de línea de vacío.

El tetrahidrofurano, tolueno y el diclorometano fueron secados mediante SPS (Solvent Purification System). Adicionalmente, THF y metanol fueron desgasificados mediante la realización de tres ciclos de congelación-bombeo-



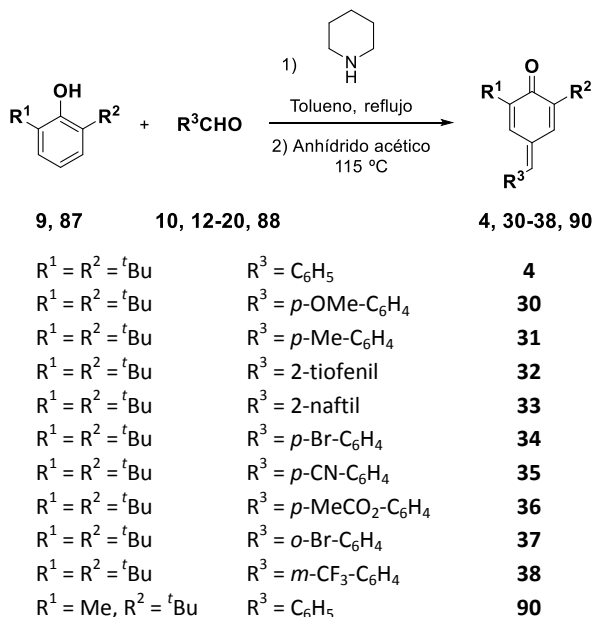
descongelación. Dietil éter y el cloroformo se secaron con tamiz molecular activado de 4Å. *Procedimiento de activación:* se aplica radiación de microondas doméstico (500 W) durante 1 min y se seca a presión reducida, repitiendo este proceso tres veces. El éter dietílico se dejó reposar en presencia de tamiz activado durante al menos 24 h antes de su utilización y guardado bajo atmósfera inerte de argón. La DMF seca se obtuvo de fuente comercial.

### Reactivos

Todos los ligandos,  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ , 2,6-fenolesdisustituidos, aldehídos, cloruros de ácidos, piperidina, trietil amina, paladio activado sobre carbono, borohidruro sódico, óxido de manganeso (IV), hexametilentetramina, bromobenceno, virutas de magnesio,  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (disolución 2.0 M en THF) fueron adquiridos en casas comerciales y usados sin previa purificación.

### 1.5.3. Síntesis de los materiales de partida

#### 1.5.3.1. Procedimiento general de síntesis de 2-*terc*-butil-*para*-quinometanos.



Los compuestos **4**, **30**, **34**, **37**, **90**<sup>74</sup> y **31**<sup>75</sup> fueron sintetizados utilizando este método y sus espectros de <sup>1</sup>H RMN concuerdan con los datos publicados previamente en la bibliografía.

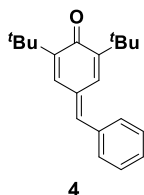
Una disolución de 2,6-di-*terc*-butilfenol y el correspondiente benzaldehído en tolueno se calienta a reflujo (140 °C) provisto de un Dean-Stark. Se añade piperidina durante 1 h y la mezcla de reacción se deja agitando a dicha temperatura durante 12 h. Después de enfriar por debajo del punto de ebullición de la mezcla de reacción, se añade anhídrido acético y se agita durante 15 min. La mezcla de reacción se para con agua-hielo y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se elimina a presión reducida. La mezcla de reacción se purifica

<sup>74</sup> Koutek, B; Pavličková, L.; Souček, M. *Synthetic Commun.* **1976**, 6, 305-308.

<sup>75</sup> Roos, E.; Hugl, E. *DE 2734239 A 19770729*, **1979**.

por cromatografía en columna utilizando como eluyente ciclohexano y posterior recristalización en *n*-hexano.

#### 4-Benciliden-2,6-di-*terc*-butil-2,5-ciclohexadien-1-ona, **4**



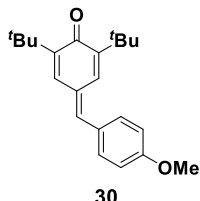
A partir de 2,6-di-*terc*-butilfenol (5.0 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.) y benzaldehído (2.5 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **4** se obtuvo con un 53% de rendimiento como un sólido amarillo.

$R_f = 0.6$  (100% hexano).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.53 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>74</sup>

#### 2,6-di-*terc*-Butil-4-(4-metoxibenciliden)-2,5-ciclohexadien-1-ona, **30**

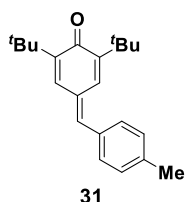


A partir de 2,6-di-*terc*-butilfenol (5.0 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.) y 4-metilbenzaldehído (2.9 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **30** se obtuvo con un 38% de

rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.63$  (100% hexano).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.56 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.00-6.97 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.32 (s, 9H).

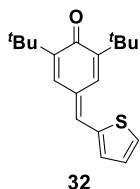
Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>74</sup>

**2,6-di-*tert*-Butil-4-(4-metilbenciliden)-2,5-ciclohexadien-1-ona, 31**

A partir de 2,6-di-*tert*-butilfenol (5.0 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.) y 4-metilbenzaldehído (2.9 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **31** se obtuvo con un 45% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.6$  (100% hexano).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.31 (s, 9H).

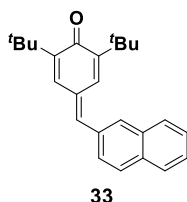
Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>75</sup>

**2,6-di-*tert*-Butil-4-(2-tiofenilmetilen)-2,5-ciclohexadien-1-ona, 32**

A partir de 2,6-di-*tert*-butilfenol (5.0 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.) y tiofen-2-carbaldehído (2.7 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **32** se obtuvo con un 58% de rendimiento como un sólido naranja.  $R_f = 0.52$  (100% hexano).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.87 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (dd,  $J = 5.0, 3.8$  Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.32 (s, 9H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  186.2, 149.4, 147.5, 139.4, 135.2, 134.0, 133.8, 131.1, 129.2, 127.9, 127.0, 35.7, 35.0, 29.6, 29.5. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{SO}$  [ $\text{M}^+$ ]: 300.1548, encontrado: 300.1537. **P.f.** = 74-76 °C.

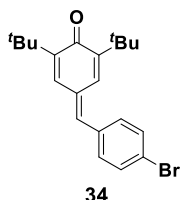
### 2,6-di-*tert*-Butil-4-(2-naftalenilmetilen)-2,5-ciclohexadien-1-ona, **33**



A partir de 2,6-di-*tert*-butilfenol (5.0 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.) y 2-naftaldehído (3.8 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **33** se obtuvo con un 65% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.24$  (100% hexano).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97-7.83 (m, 4H), 7.65 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.32 (s, 9H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  185.2, 148.2, 146.6, 141.1, 133.8, 132.2, 132.0, 131.0, 129.3, 127.2, 127.1, 126.6, 126.4, 126.0, 125.9, 125.5, 34.2, 33.7, 28.3, 28.2. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]: 344.21240, encontrado: 344.2133. **P.f.** = 113-115 °C.

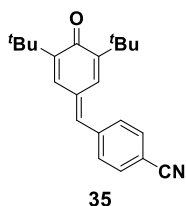
### 4-(4-Bromobencilidien)-2,6-di-*tert*-butil-2,5-ciclohexadien-1-ona, **34**



A partir de 2,6-di-*tert*-butilfenol (5.0 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.) y 4-bromobenzaldehído (4.5 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **34** se obtuvo con un 39% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.7$  (100% hexano).

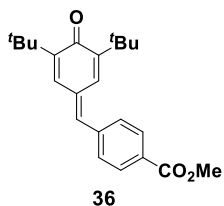
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.58 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>74</sup>

**4-[(3,5-di-*tert*-Butil-4-oxa-2,5-ciclohexadien-1-iliden)metil]benzonitrilo, 35**

A partir de 2,6-di-*tert*-butilfenol (5.0 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.) y 4-formilbenzonitrilo (3.2 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **35** se obtuvo con un 70% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.29$  (100% hexano).

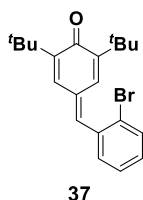
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.29 (s, 9H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  186.4, 150.6, 149.0, 140.4, 138.8, 134.4, 134.0, 132.4, 130.6, 126.7, 112.2, 35.6, 35.2, 29.5, 29.5. **HRMS ( $\text{EI}^+$ )** calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}$  [ $\text{M}^+$ ]: 319.1936, encontrado: 319.1951. **P.f.** = 174-176 °C.

**Metil 4-[(3,5-di-*tert*-butil-4-oxa-2,5-ciclohexadien-1-iliden)metil]benzoate, 36**

A partir de 2,6-di-*tert*-butilfenol 85.0 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.) y 4-metil formilbenzoato (2.4 g, 14.5 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **36** se obtuvo con un 60% de rendimiento como un sólido naranja.  $R_f = 0.5$  (100% hexano).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.29 (s, 9H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  186.5, 166.5, 150.0, 148.5, 140.4, 140.3, 134.7, 133.4, 130.1, 129.9, 127.3, 126.0, 52.3, 35.5, 35.1, 30.3, 29.5. **HRMS ( $\text{EI}^+$ )** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3$  [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ]: 295.1334, encontrado: 295.1388. **P.f.** = 99-101 °C.

#### 4-(2-Bromobenciliden)-2,6-di-*terc*-butil-2,5-ciclohexadien-1-ona, **37**

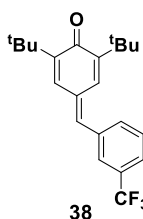


A partir de 2,6-di-*terc*-butilfenol (5.0 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.) y 2-bromobenzaldehído (4.5 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **37** se obtuvo con un 37% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f$  = 0.6 (100% hexano).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 2H), 7.32-7.20 (m, 3H), 7.07 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

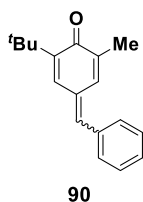
Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>74</sup>

#### 2,6-di-*terc*-Butil-4-[3-(trifluorometil)benciliden]-2,5-ciclohexadien-1-ona, **38**



A partir de 2,6-di-*terc*-butilfenol (5.0 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.) y 3-(trifluorometil)benzaldehído (4.2 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **38** se obtuvo con un 70% de rendimiento como un sólido naranja.  $R_f$  = 0.33 (100% hexano).

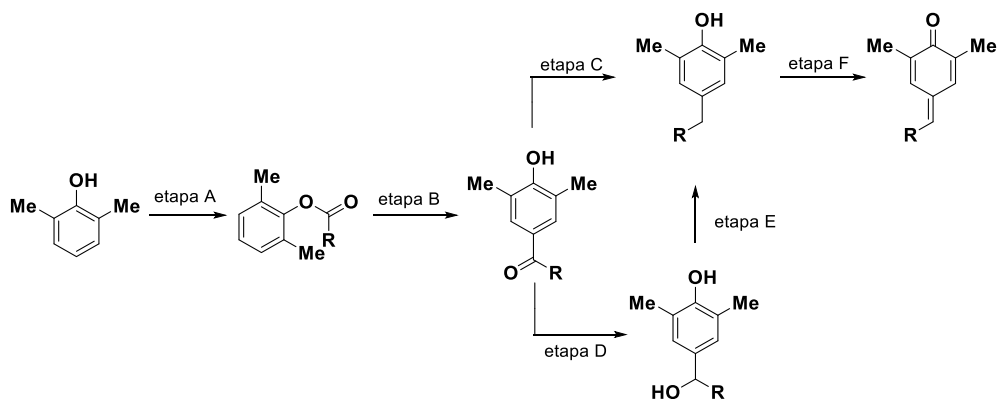
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71 (s, 1H), 7.67-7.54 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  186.6, 150.3, 148.7, 139.8, 136.8, 134.7, 133.4, 133.37, 133.36, 131.5 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 32.0 Hz), 129.5, 127.2, 127.1 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 3.8 Hz), 125.5 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 3.8 Hz), 124.0 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 270.75 Hz), 35.7, 35.2, 29.7, 29.6.  $^{19}\text{F RMN}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.95 (s). **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{OF}_3$  [ $\text{M}^+$ ]: 362.1858, encontrado: 362.1866. **P.f.** = 54-56 °C.

**4-Benciliden-2-(*tert*-butil)-6-metil-2,5-ciclohexadien-1-ona, 90**

A partir de 2-(*tert*-butil)-6-metilfenol (5.0 g, 30.4 mmol, 1.0 equiv.) y benzaldehído (3.2 g, 30.4 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **90** se obtuvo con un 12% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.6$  (100% hexano).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.59 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.43-7.27 (m, 11H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.32 (s, 9H).

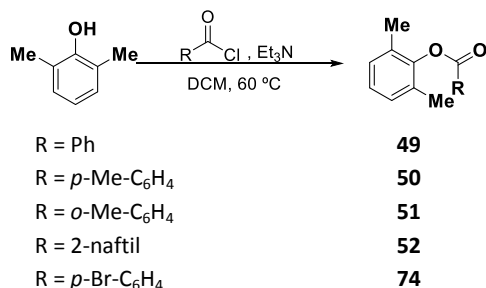
Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>74</sup>

**1.5.3.2. Síntesis de los *para*-quinometanos 43, 69-72, 78**

**Esquema 99.** Síntesis de los *para*-quinometanos **43**, **69-72**, **78**.



1.5.3.2.1. Procedimiento general de síntesis de 2,6-dimetil benzoatos, etapa A.<sup>76,77</sup>



Los compuestos **49**<sup>77</sup>, **50**<sup>78</sup> y **52**<sup>79</sup> se sintetizaron utilizando este método y sus espectros de <sup>1</sup>H RMN concuerdan con los datos publicados previamente en la bibliografía.

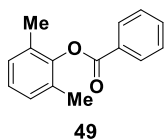
Sobre una disolución de 2,6-dimetilfenol (1.0 equiv.), trietilamina 81.4 equiv.) en DCM (2.0 mL/ 1.0 mmol de fenol) se añade un a disolución del correspondiente cloruro de ácido (1.0 equiv.) en DCM (0.6 mL/ 1.0 mmol de fenol). La mezcla de reacción se agita a 60°C hasta observar la desaparición del material de partida por cromatografía en capa fina y se deja enfriar a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se lava con agua (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se elimina presión reducida. El producto obtenido se utiliza sin purificación previa.

<sup>76</sup> Pews, R. *US 7141684*, **2006**.

<sup>77</sup> Olah, M. G.; Robbins, J. S.; Baker, M. S.; Philips, S. T. *Macromolecules*, **2013**, *46*, 5924-5928.

<sup>78</sup> Lin, L. -T. W.; Bromps, W.; Chin, T. Y. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1993**, *31*, 3239-3243.

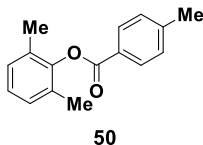
<sup>79</sup> Ren, W.; Emi, A.; Yamane, M. *Synthesis*, **2011**, *14*, 2303-2309.

**2,6-Dimetilfenilbenzoato, 49**

A partir de 2,6-dimetilfenol (2.5 g, 20.5 mmol, 1.0 equiv.) y clorobenceno (2.3 mL, 20.5 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **49** se obtuvo con un 99% de rendimiento como un aceite incoloro.  $R_f = 0.65$  (10% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.20-7.14 (m, 3H), 2.29 (s, 6H).

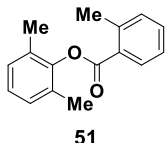
Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>75</sup>

**2,6-Dimetilfenil-4-metilbenzoato, 50**

A partir de 2,6-dimetilfenol (2.5 g, 20.5 mmol, 1.0 equiv.) y 1-cloro-4-metilbenceno (2.4 mL, 20.5 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **50** se obtuvo con un 99% de rendimiento como un aceite incoloro.  $R_f = 0.66$  (10% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 7.10-7.09 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.20 (s, 6H).

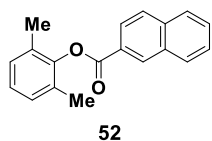
Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>78</sup>

**2,6-Dimetilfenil-2-metilbenzoato, 51**

A partir de 2,6-dimetilfenol (2.5 g, 20.5 mmol, 1.0 equiv.) y 1-cloro-2-metilbenceno (2.7 mL, 20.5 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **51** se obtuvo con un 99% de rendimiento como un aceite incoloro.  $R_f = 0.55$  (10% AcOEt).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.29 (s, 6H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.1, 148.5, 141.3, 132.7, 132.1, 131.1, 130.4, 128.7, 128.7, 126.1, 125.9, 22.0, 16.6. **HRMS (EI<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: 240.1150, encontrado: 240.1152.

### 2,6-Dimetilfenil-2-naftoato, 52

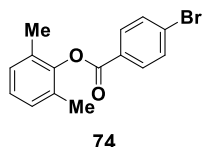


A partir de 2,6-dimetilfenil (2.5 g, 20.5 mmol, 1.0 equiv.) y 2-cloronaftaleno (3.3 g, 20.5 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **52** se obtuvo con un 90% de rendimiento como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* = 0.60 (10% AcOEt).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.85 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.10-7.86 (m, 3H), 7.75-7.49 (m, 2H), 7.13 (s, 3H), 2.24 (s, 6H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>79</sup>

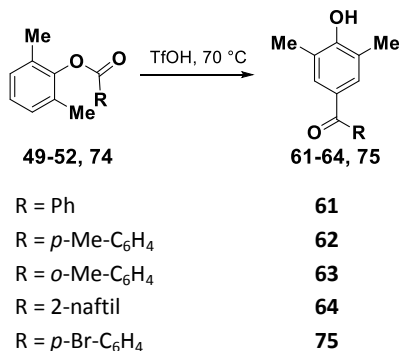
### 2,6-Dimetilfenil-4-bromobenzoato, 74



A partir de 2,6-dimetilfenol (2.5 g, 20.5 mmol, 1.0 equiv.) y 1-bromo-4-clorobenceno (4.5 g, 20.5 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **74** se obtuvo con un 93% de rendimiento como un aceite amarillo. *R<sub>f</sub>* = 0.68 (10% AcOEt).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (s, 3H), 2.40 (s, 6H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.8, 148.5, 132.2, 131.8, 130.4, 129.0, 128.9, 128.4, 126.3, 16.6. **HRMS (EI<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: 304.0099, encontrado: 304.0100.

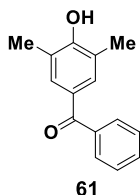
1.5.3.2.2. Procedimiento general de síntesis de las cetonas **61-64** y **75**<sup>77,78</sup>, etapa B



Los compuestos **61**,<sup>77</sup> **62**<sup>78</sup> se sintetizaron utilizando este método y sus espectros de <sup>1</sup>H RMN concuerdan con los datos publicados previamente en la bibliografía.

Se añade ácido triflico (0.3 mL/1 mmol éster) sobre el correspondiente éster (1.0 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo de 70 °C y se agita hasta que se observa la desaparición del producto de partida (por TLC). Se deja enfriar a temperatura ambiente y se vierte sobre agua-hielo y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x20 mL) y la fase acuosa después se neutraliza con una disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrae con AcOEt (2x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía flash en columna utilizando en cada caso el eluyente indicado.

**(4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil)fenilmetanona, 61**

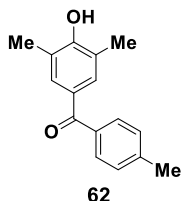


A partir de **49** (4.6 g, 20.3 mmol, 1.0 equiv.) y ácido triflico, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **61** se obtuvo con un 89% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.32$  (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.76-7.74 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 2.29 (s, 6H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>75</sup>

**(4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil)(*p*-tolil)metanona, 62**

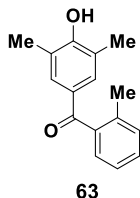


A partir de **50** (1.5 g, 6.4 mmol, 1.0 equiv.) y ácido triflico, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **62** se obtuvo con un 66% de rendimiento como sólido blanco.  $R_f = 0.3$  (30%  $\text{AcOEt}$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 6H).

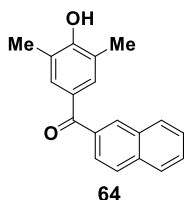
Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>76</sup>

**(4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil)(*o*-tolil)metanona, 63**



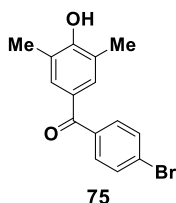
A partir de **51** (4.7 g, 19.5 g, 1.0 equiv.) y ácido triflico, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **63** se obtuvo con un 81% de rendimiento como un sólido marrón.  $R_f = 0.12$  (10%  $\text{AcOEt}$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41 (s, 2H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.9, 157.0, 139.4, 136.1, 131.4, 130.8, 130.0, 129.6, 127.9, 125.1, 123.0, 19.8, 15.8. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 240.1150, encontrado: 240.1142. **P.f.** = 173-175 °C.

**(4-Hidroxi-3,5-dimetilfenil)(2-naftalenil)metanona, 64**

A partir de **52** (5.1 g, 18.4 mmol, 1.0 equiv.) y ácido triflico, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **64** se obtuvo con un 98% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.25$  (20% AcOEt).

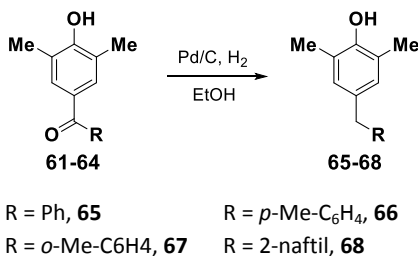
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.23 (s, 1H), 7.93 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H), 7.87 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.66-7.51 (m, 4H), 2.31 (s, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.5, 156.8, 136.1, 135.4, 132.7, 131.9, 131.4, 130.3, 129.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.0, 126.3, 123.2, 16.2. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 276.1150, encontrado: 276.1150. **P.f.** = 161-164 °C.

**(4-Bromofenil)(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metanona, 75**

A partir de **74** (5.9 g, 19.1 mmol, 1.0 equiv.) y ácido triflico, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **75** se obtuvo con un 92% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.33$  (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 (s, 4H), 7.04 (s, 2H), 2.07 (s, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  194.9, 156.6, 137.3, 131.5, 131.4, 131.3, 129.3, 126.7, 123.0, 15.8. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Br}$  [ $\text{M}^+$ ]: 304.0099, encontrado: 304.0095. **P.f.** = 142-144 °C.

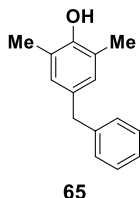
1.5.3.2.3. Procedimiento general de síntesis de los diarilmetanos **65-68**,<sup>77</sup>  
etapa C



Los compuestos **65**<sup>77</sup> y **66**<sup>78</sup> se sintetizaron utilizando este método y sus espectros de <sup>1</sup>H RMN concuerdan con los datos publicados previamente en la bibliografía.

Paladio (10% en peso sobre carbono) (0.05 equiv.) se añade sobre una disolución de cetona (1.0 equiv.) en etanol (3.1 mL/ 1.0 mmol cetona) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se purga con H<sub>2</sub> gas (1 atm) y se agita vigorosamente hasta que se observa la desaparición de la cetona por cromatografía de capa fina bajo atmósfera de H<sub>2</sub> gas. La mezcla de reacción se filtra por celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

#### 4-Bencil-2,6-dimetilfenol, **65**

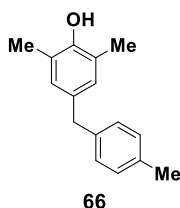


A partir de **61** (3.8 g, 18.0 mmol, 1.0 equiv.) y Pd/C, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **65** se obtuvo con un 58% de rendimiento como un sólido blanco. *R*<sub>f</sub> = 0.65 (30% AcOEt).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.99-7.88 (m, 5H), 7.50 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.88 (s, 6H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>75</sup>

### 2,6-Dimetil-4-(4-metilbencil)fenol, **66**

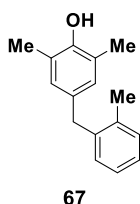


A partir de **62** (1.0 g, 4.2 mmol, 1.0 equiv.) y Pd/C, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **66** se obtuvo con un 90% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.6$  (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.07 (s, 4H), 6.79 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 6H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>76</sup>

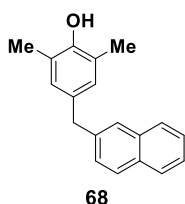
### 2,6-Dimetil-4-(2-metilbencil)fenol, **67**



A partir de **63** (1.0 g, 4.2 mmol, 1.0 equiv.) y Pd/C, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **67** se obtuvo con un 98% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.66$  (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.18-7.06 (m, 4H), 6.75 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.4, 139.6, 136.5, 131.91, 130.2, 129.8, 128.9, 126.2, 125.9, 122.9, 38.6, 19.7, 15.9. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]: 226.1358, encontrado: 226.1362. **P.f.** = 75-77 °C.

### 2,6-Dimetil-4-(2-naftalenil-metil)fenol, **68**

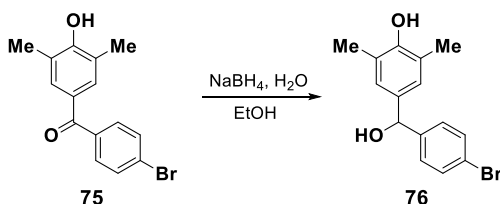


A partir de **64** (1.0 g, 3.6 mmol, 1.0 equiv.) y Pd/C, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **68** se obtuvo con un 33% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.65$  (30% AcOEt).



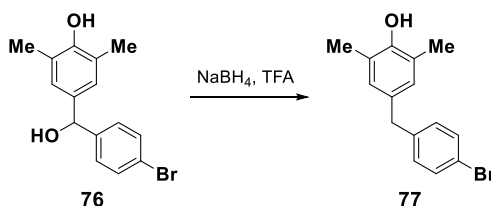
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13-8.00 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.76-7.66 (m, 3H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.47 (s, 6H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.6, 139.4, 133.7, 132.7, 132.1, 129.2, 128.0, 127.69, 127.66, 127.6, 126.9, 125.9, 125.3, 123.1, 41.3, 15.9. **HRMS (EI<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O [M<sup>+</sup>]: 262.1258, encontrado: 262.1366. **P.f.** = 81-82 °C.

1.5.3.2.4. Síntesis de 4-[(4-bromofenil)(hidroxi)metil]-2,6-dimetilfenol **76**,  
etapa D



Sobre una disolución de **75** (2.0 g, 6.6 mmol, 1.1 equiv.) en EtOH (21 mL) se añade una disolución de borohidruro sódico (272.6 mg, 7.2 mmol, 1.1 equiv.) en agua (1.1 mL/ 1.0 mmol **75**). Tras 5 horas de agitación, se añade una mezcla de agua-hielo y HCl concentrado. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x20 mL). El compuesto **76** se obtuvo con un 70% de rendimiento como un sólido blanco. El compuesto se utilizó sin purificación previa. **R<sub>f</sub>** = 0.63 (30% AcOEt).

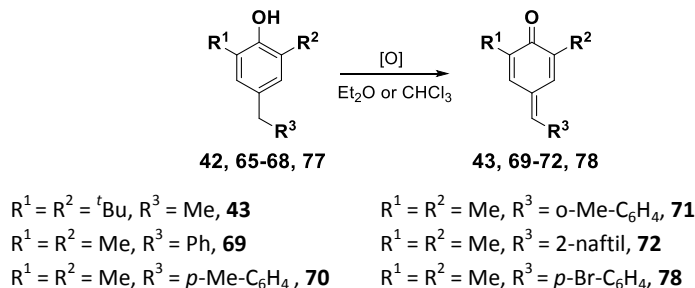
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.27 (s, 6H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151.9, 143.1, 135.2, 131.4, 128.1, 127.0, 123.3, 121.1, 75.4, 15.9. **HRMS (ESI<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrO [M<sup>+</sup>-17]: 289.0222, encontrado: 289.0218. **P.f.** = 139-141 °C.

1.5.3.2.5. Síntesis de 4-(4-bromobencil)-2,6-dimetilfenol **77**<sup>66</sup>, etapa E

El borohidruro sódico (695.5 mg, 18.4 mmol, 4.0 equiv.) se añade poco a poco a 0°C sobre ácido trifluoroacético (61 mL) (*la adición debe realizarse con cuidado: en el proceso se desprenden gran cantidad de hidrógeno gas*). A continuación se adiciona el alcohol **76** (1.4 g, 4.6 mmol, 1.0 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se para con agua y se neutraliza con NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl se candolas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El compuesto **77** se obtuvo con un 75% de rendimiento como un sólido naranja. El producto **77** se utilizó posteriormente sin previa purificación.  $R_f = 0.61$  (30% AcOEt).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.32 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.66, 140.84, 132.10, 131.47, 130.56, 129.00, 123.14, 119.76, 40.51, 15.89. HRMS (EI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>OBr [M<sup>+</sup>]: 290.0306, encontrado: 290.0303. P.f. = 58-60 °C.

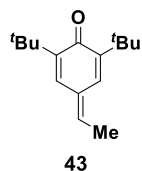
1.5.3.2.6. Procedimiento general de síntesis de los *para*-quinometanos **43**, **69**–**72**, **78**<sup>77,78</sup>, etapa F



Los compuestos **43**<sup>80</sup>, **69**, **70**<sup>77</sup> se sintetizaron utilizando este método y sus espectros de <sup>1</sup>H RMN concuerdan con los datos publicados previamente en la bibliografía.

El correspondiente oxidante se añade sobre una disolución del correspondiente diarilmetano (1.0 equiv.) en Et<sub>2</sub>O o CHCl<sub>3</sub> y la mezcla de reacción se agita hasta que se observa la desaparición del diarilmetano por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se filtra por celita y se elimina el disolvente a presión reducida. Los compuestos se utilizaron sin previa purificación.

**4-(2-Bromobenciliden)-2,6-di-*terc*-butil-2,5-ciclohexadien-1-ona, 43**



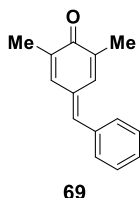
A partir de 2,6-di-*terc*-butilfenol **42** (500 mg, 2.1 mmol, 1.0 equiv.) y MnO<sub>2</sub> (8.9 g, 101.8 mmol, 48.5 equiv.) en CHCl<sub>3</sub> (192 mL), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **43** se obtuvo con un 99% de rendimiento como un sólido amarillo. *R<sub>f</sub>* = 0.67 (100% hexano).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.31 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.32 (s, 9H).

<sup>80</sup> Bacha, J. D.; Matthews, J. S.; *US 4032547 A* 19770628, **1977**.

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>80</sup>

#### 4-Benciliden-2,6-dimetil-2,5-ciclohexadien-1-ona, **69**

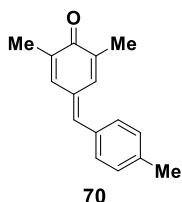


A partir de **65** (2.2 g, 10.4 mmol, 1.0 equiv.) y Ag<sub>2</sub>O (4.6 g, 19.8 mmol, 1.9 equiv.) en Et<sub>2</sub>O, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **69** se obtuvo con un 99% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.65$  (30% AcOEt).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51 (s, 1H), 7.46 (s, 5H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 2.07 (s, 6H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>75</sup>

#### 2,6-Dimetil-4-(4-metilbenciliden)-2,5-ciclohexadien-1-ona, **70**

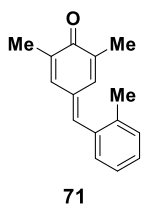


A partir de **66** (861.8 mg, 3.8 mmol, 1.0 equiv.) y Ag<sub>2</sub>O (1.67 g, 7.22 mmol, 1.9 equiv.) en Et<sub>2</sub>O (45 mL), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **70** se obtuvo con un 99% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.7$  (30% AcOEt).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.23 (s, 6H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>75</sup>

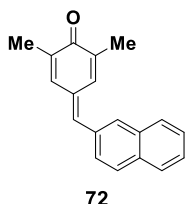
### 2,6-Dimetil-4-(2-benciliden)-2,5-ciclohexadien-1-ona, **71**



A partir de **67** (235.8 mg, 1.04 mmol, 1.0 equiv.) y  $\text{MnO}_2$  (4.4 g, 50.44 mmol, 48.5 equiv.) en  $\text{CHCl}_3$  (95 mL), siguiendo el procedimiento anterior descrito anteriormente, el compuesto **71** se obtuvo con un 99% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.58$  (20% AcOEt).

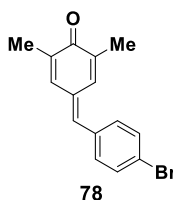
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41-7.25 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  187.4, 141.8, 138.5, 137.7, 137.5, 135.8, 134.7, 132.0, 131.9, 130.9, 130.4, 129.3, 125.9, 20.1, 16.7, 16.2. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]: 224.1201, encontrado: 224.1207. **P.f.** = 80-82 °C.

### 2,6-Dimetil-4-(2-naftalenilmetilen)-2,5-ciclohexadien-1-ona, **72**



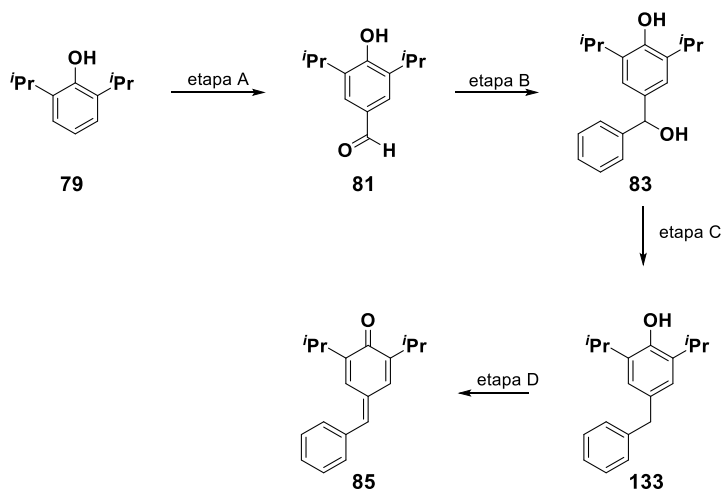
A partir de **68** (50.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) y  $\text{MnO}_2$  (801.2 mg, 9.2 mmol, 48.5 equiv.) en  $\text{CHCl}_3$  (7.0 mL), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **72** se obtuvo con un 98% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.47$  (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97-7.83 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 2.09 (d,  $J = 3.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  187.3, 142.7, 138.9, 137.8, 135.8, 133.4, 133.3, 133.2, 132.0, 131.5, 130.8, 128.6, 128.5, 127.8, 127.4, 127.3, 126.9, 16.9, 16.3. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ]: 260.1201, encontrado: 260.1205. **P.f.** = 88-90 °C.

**4-(4-Bromobenciliden)-2,5-dimetil-2,6-ciclohexadien-1-ona, 78**

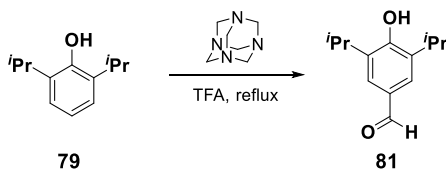
A partir de **77** (10.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv.) y  $\text{MnO}_2$  (1.4 g, 16.7 mmol, 48.5 equiv.) en  $\text{CHCl}_3$  (31.2 mL), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **78** se obtuvo con un 96% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.73$  (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.06 (s, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  187.2, 140.8, 138.6, 138.0, 136.1, 134.5, 132.2, 132.1, 131.8, 130.8, 123.8, 16.9, 16.2. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}$  [ $\text{M}^+$ ]: 288.0150, encontrado: 288.0156. **P.f.** = 99-10 °C.

**1.5.3.3. Síntesis del *para*-quinometano 85**

**Esquema 101.** Síntesis del *para*-quinometano **85**.

1.5.3.3.1. Procedimiento de síntesis del 4-hidroxi-3,5-diisopropil benzaldehído **81**,<sup>81</sup> etapa A



El compuesto **81**<sup>82</sup> se sintetizó utilizando este método y su espectro de  $^1\text{H}$  RMN concuerda con los datos publicados previamente en la bibliografía.

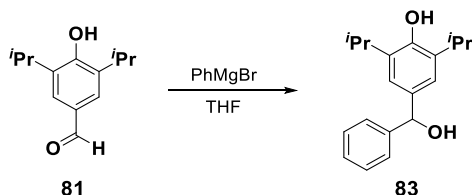
Un matraz que contiene el fenol **79** (8.0 g, 44.8 mmol, 1.0 equiv.), hexametilentetramina (12.6 g, 89.6 mmol, 2.0 equiv.) y ácido trifluoroacético (44 mL) se calienta a reflujo de 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se neutraliza con  $\text{NaHCO}_3$ . La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se concentran. El crudo de reacción se disuelve en una disolución de HCl 3.0 M y se agita durante 3 horas bajo reflujo de 60 °C. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se purifica mediante recristalización en EtOH. El compuesto **81** se obtuvo con un 98% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f$  = 0.66 (20% AcOEt).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.86 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.18 (sept,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 12H).

<sup>81</sup> Shiraishi, T., Kameyama, K., Imai, N., Domoto, T., Katsumi, I., and Watanabe, K., *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 974-981.

<sup>82</sup> Geurink, P. P.; Florea, B. I.; Li, N.; Witte, M. D.; Verasdonk, J.; Kuo, C.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6802-6805.

1.5.3.3.2. Procedimiento de síntesis 4-[hidroxi(fenil)metil]-2,6-diisopropilfenol **83**, etapa B

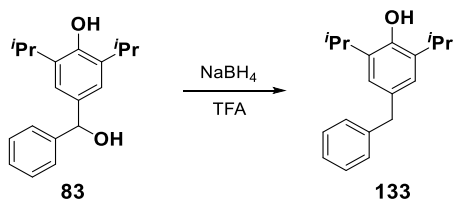


Sobre virutas de magnesio (302.0 mg, 12.6 mmol, 2.6 equiv.) en THF anhidro (2.0 mL), se añade gota a gota una disolución de bromobenceno (1.23 mL, 11.7 mmol, 2.4 equiv.) en THF anhidro (10 mL) bajo atmósfera de argón. Transcurridas 2 horas de agitación a reflujo, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se adiciona gota a gota una disolución de aldehído **81** (1.0 g, 4.8 mmol, 1.0 equiv.) en THF anhidro (10 mL). A continuación, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El compuesto **83** se obtuvo con un 99% de rendimiento como un sólido blanco. El compuesto **83** se utilizó posteriormente sin purificación previa.  $R_f = 0.48$  (20%  $\text{AcOEt}$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.19 (m, 5H), 7.04 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.11 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149.6, 144.2, 135.9, 133.8, 128.4, 127.3, 126.5, 122.1, 76.6, 27.4, 22.7. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 284.1776, encontrado: 284.1773. **P.f.** = 94-96 °C.



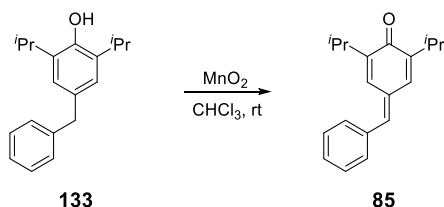
### 1.5.3.3.3. Procedimiento de síntesis de 4-bencil-2,6-diisopropilfenol **133**, etapa C



El borohidruro sódico (680.4 mg, 18.0 mmol, 4.0 equiv.) se añade poco a poco a 0 °C sobre ácido trifluoroacético (39 mL) (*la adición debe realizarse con cuidado: en el proceso se desprende una gran cantidad de hidrógeno gas*). A continuación, se adiciona el alcohol **83** (1.3 g, 4.5 mmol, 1.0 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se para con agua y se neutraliza con una disolución de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El compuesto **133** se obtuvo con un 85% de rendimiento como un sólido naranja y se usó posteriormente sin purificación previa.  $R_f = 0.63$  (20% AcOEt).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41-7.16 (m, 5H), 6.94 (s, 2H), 4.75 (bs, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.18 (sept,  $J = 6.9$ , 2H), 1.30 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148.4, 142.0, 133.8, 132.9, 128.9, 128.4, 125.9, 124.2, 41.8, 27.4, 22.9. HRMS (EI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O [M<sup>+</sup>]: 268.1827, encontrado: 268.1836. P.f. = 34-36 °C.

1.5.3.3.4. Procedimiento general para la síntesis de 4-benciliden-2,6-diisopropil-2,5-ciclohexadien-11-ona **85**,<sup>77</sup> etapa D



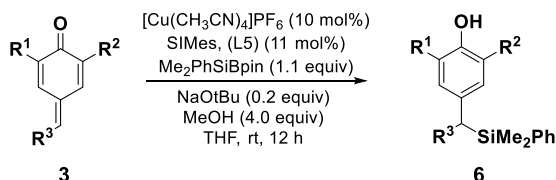
El compuesto **85** se sintetizó utilizando este método y su espectro de  $^1\text{H}$  RMN concuerda con los datos publicados previamente en la bibliografía.<sup>83</sup>

$\text{MnO}_2$  (13.4 g, 154.1 mmol, 48.5 equiv.) se añadió a una disolución de **133** (852.9 mg, 3.2 mmol, 1.0 equiv.) en  $\text{CHCl}_3$  (288 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 min. El crudo de reacción se filtra por celita y se concentra. El compuesto **85** se obtuvo con un 98% de rendimiento como un sólido naranja rojizo y fue usado posteriormente sin purificación adicional.  $R_f = 0.64$  (20%  $\text{AcOEt}$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51-7.45 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.19 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.17 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H).

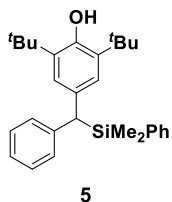
<sup>83</sup> Reddy, V.; Anand, V. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3390-3393.

#### 1.5.4. Procedimiento general de síntesis de los sililos dibencílicos 6



En un vial seco se pesa  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  (7.5 mg, 0.2 mmol, 10 mol%) y cloruro 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolío (SIMes) (**L5**, 7.5 mg, 0.022 mmol, 11 mol%) y se sella con un septum. El vial se conecta a una doble línea de vacío-argón y se purga mediante tres ciclos de vacío-argón. Se añade THF (1 mL/ 0.2 mmol 3) y se agita durante 5 min. Se añade 2-dimetilsililfenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (60  $\mu\text{L}$ , 0.22 mmol, 1.1 equiv.) y una disolución de  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  2.0 M en THF (20  $\mu\text{L}$ , 0.04 mmol, 0.2 equiv.) y la disolución marrón oscura resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se adiciona el correspondiente quinometano (1.0 equiv.) en 1.0 mL de THF anhidro seguido del  $\text{MeOH}$  (32  $\mu\text{L}$ , 0.8 mmol, 4.0 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se hidroliza con agua y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se elimina a presión reducida y se purifica por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

#### 2,6-di-*terc*-Butil-4-[(dimetil(fenil)silil)(fenil)metil]fenol, 5

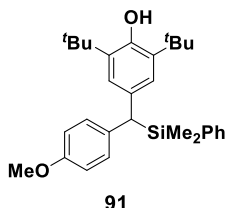


A partir de **4** (58.9 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **5** se obtuvo con un 86% como un aceite amarillo.  $R_f = 0.65$  (10%  $\text{AcOEt}$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.29 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 5H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.88 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 1.35 (s, 18H), 0.29 (s, 3H), 0.26

(s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.6, 143.4, 138.3, 135.6, 134.8, 132.6, 130.7, 129.2, 128.4, 127.8, 125.7, 125.3, 45.8, 34.6, 30.6, -2.8, -3.1. HRMS ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{OSi}$  [ $\text{M}^+$ ]: 430.2692, encontrado: 430.2696.

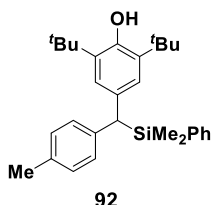
### 2,6-di-*tert*-Butil-4-[(dimetil(fenil)silil)(4-metoxifenil)metil]fenol, **91**



A partir de **30** (65.3 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **91** se obtuvo con un 80% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f$  = 0.70 (10% AcOEt).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28-7.14 (m, 5H), 6.98 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 1.24 (s, 18H), 0.18 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.3, 151.4, 138.2, 135.4, 135.3, 134.6, 132.8, 130.0, 129.0, 127.6, 125.3, 113.7, 55.3, 44.4, 34.4, 30.5, -2.9, -3.3. HRMS ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Si}$  [ $\text{M}^+$ ]: 460.2798, encontrado: 460.2817.

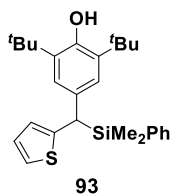
### 2,6-di-*tert*-Butil-4-[(dimetil(fenil)silil)(*p*-tolil)metil]fenol, **92**



A partir de **31** (61.7 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **92** se obtuvo con un 82% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f$  = 0.66 (10% AcOEt).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.22-7.19 (m, 4H), 6.98 (s, 5H), 6.79 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.28 (s, 18H), 0.21 (s, 3H), 0.19 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.4, 140.1, 138.3, 135.4, 134.6, 134.4, 132.7, 129.7, 129.0, 128.9, 127.6, 125.5, 45.1, 34.4, 30.5, 21.1, -2.9, -3.3. HRMS ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{OSi}$  [ $\text{M}^+$ ]: 444.2848, encontrado: 444.2869.

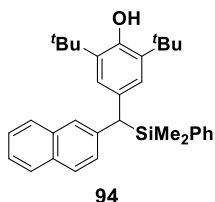
### 2,6-di-*terc*-butil-4-[(dimetil(fenil)silil)(2-tiofenil)metil]fenol, **93**



A partir de **32** (60.1 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **93** se obtuvo con un 89% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.72$  (10% AcOEt).

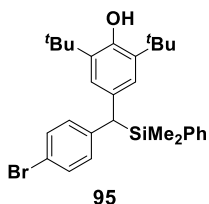
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40-7.22 (m, 5H), 7.04 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.76-6.74 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 1.35 (s, 18H), 0.31 (s, 3H), 0.31 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.6, 146.2, 137.2, 135.4, 134.6, 131.7, 129.2, 127.6, 126.7, 125.0, 124.2, 122.2, 40.4, 34.4, 30.4, -3.5, -3.9. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{OSiS}$  [ $\text{M}^+$ ]: 436.2256, encontrado: 436.2252.

### 2,6-di-*terc*-Butil-4-[(dimetil(fenil)silil)(2-naftalenil)metil]fenol, **94**



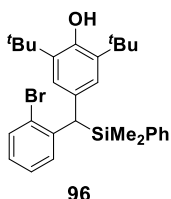
A partir de **33** (68.9 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **94** se obtuvo con un 76% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.63$  (10% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77-7.61 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 5H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.92 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 1.32 (s, 18H), 0.29 (s, 3H), 0.27 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.5, 140.9, 138.1, 135.5, 134.7, 133.8, 132.4, 131.7, 129.1, 128.4, 127.7, 127.6 (2C), 127.5, 126.9, 125.8, 125.7, 124.9, 45.7, 34.5, 30.5, -2.8, -3.2. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{OSi}$  [ $\text{M}^+$ ]: 480.2848, encontrado: 480.2859.

**4-[(4-Bromofenil)(dimetil(fenil)silil)metil]-2,6-di-*terc*-butilfenol, 95**

A partir de **34** (74.4 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **95** se obtuvo con un 75% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.73$  (10% AcOEt).

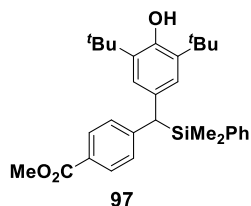
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35-7.31 (m, 5H), 7.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 1.32 (s, 18H), 0.27 (s, 3H), 0.26 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.6, 142.4, 137.6, 135.6, 134.6, 131.9, 131.3, 130.7, 129.3, 127.7, 125.5, 118.8, 45.1, 34.5, 30.5, -3.1, -3.3. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{BrOSi}$  [ $\text{M}^+$ ]: 508.1797, encontrado: 508.1784.

**4-[(2-Bromofenil)(dimetil(fenil)silil)metil]-2,6-di-*terc*-butilfenol, 96**

A partir de **37** (74.7 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **96** se obtuvo con un 77% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.76$  (10% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.33-7.18 (m, 6H), 7.13 (dt,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H), 6.92 (dt,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 1.28 (s, 18H), 0.28 (s, 3H), 0.22 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.6, 142.8, 137.8, 135.4, 134.7, 133.2, 131.5, 130.6, 129.2, 127.7, 127.1, 126.7, 126.2, 125.8, 43.2, 34.4, 30.4, -2.5, -3.6. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{BrOSi}$  [ $\text{M}^+$ ]: 508.1797, encontrado: 508.1812. **P.f.** = 126-128 °C.

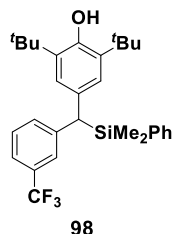
**Metil 4-[(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)(dimetil(fenil)silil)metil]benzoate, 97**



A partir de **36** (50.5 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **97** se obtuvo con un 71% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.80$  (10% AcOEt).

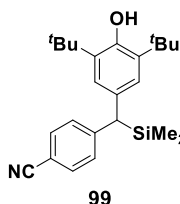
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.35-7.19 (m, 5H), 7.15 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.84 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 1.31 (s, 18H), 0.21 (s, 3H), 0.20 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.0, 151.5, 143.2, 138.1, 135.4, 134.6, 132.4, 130.5, 129.0, 128.3, 127.6, 125.6, 125.1, 45.7, 34.4, 30.5, 29.7, -2.9, -3.5. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$  [ $\text{M}^+$ ]: 488.2747, encontrado: 488.2734.

**2,6-di-*tert*-Butil-4-[(dimetil(fenil)silil)(3-trifluorometilfenil)metil]fenol, 98**



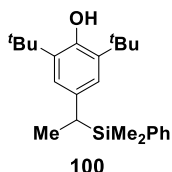
A partir de **38** (72.5 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **98** se obtuvo con un 70% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.50$  (10% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40-7.30 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.86 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 1.34 (s, 18H), 0.27 (s, 3H), 0.26 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.8, 144.2, 137.2, 135.8, 134.6, 132.2, 132.1, 131.5, 130.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 31.5$  Hz), 129.4, 128.6, 127.8, 125.6 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 124.5 (q,  $J = 267.8$  Hz), 121.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 45.8, 34.5, 30.5, -3.3, -3.4.  $^{19}\text{F RMN}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -62.7. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{OSi}$  [ $\text{M}^+$ ]: 498.2566, encontrado: 498.2543.

**4-[(3,5-di-*tert*-Butil-4-hidroxifenil(dimetil(fenil)silil)metil]benzonitrilo, 99**

A partir de **35** (63.9 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **99** se obtuvo con un 48% de rendimiento (purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa) como un aceite amarillo.  $R_f = 0.41$  (10% AcOEt).

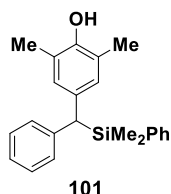
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.35-7.17 (m, 5H), 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.84 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 1.33 (s, 18H), 0.27 (s, 3H), 0.26 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.9, 149.4, 136.9, 135.9, 134.5, 132.0, 131.0, 129.5, 129.3, 127.8, 125.8, 119.5, 108.6, 46.5, 34.5, 30.4, -3.1, -3.3. **HRMS ( $\text{EI}^+$ )** calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NOSi}$  [ $\text{M}^+$ ]: 455.2644, encontrado: 455.2666.

**2,6-di-*tert*-Butil-4-[1-(dimetil(fenil)silil)etil]fenol, 100**

A partir de **43** (46.4 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **100** se obtuvo con un 70% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.76$  (10% AcOEt).

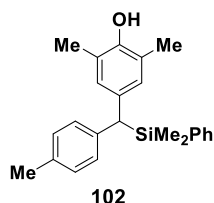
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31 (s, 5H), 6.66 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 2.29 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 1.46 (d,  $J = 3.3$  Hz, 3H), 1.37 (s, 18H), 0.22 (s, 3H), 0.19 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.9, 138.0, 135.2, 135.0, 134.4, 128.9, 127.6, 123.8, 34.4, 30.5, 29.1, 15.1, -4.7, -4.9. **HRMS ( $\text{EI}^+$ )** calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{OSi}$  [ $\text{M}^+$ ]: 368.2535, encontrado: 368.2548.



**4-[(Dimetil(fenil)silil)(fenil)metil]-2,6-dimetilfenol, 101**

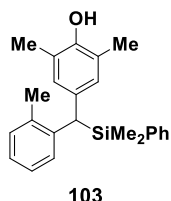
A partir de **69** (42.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **101** se obtuvo con un 65% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.45$  (10% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-7.16 (m, 5H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 3H), 6.64 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 0.20 (s, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.0, 143.1, 138.0, 134.6, 133.9, 129.5, 129.2, 128.8, 128.2, 127.6, 125.1, 122.7, 44.7, 16.1, -2.9, -3.1. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{OSi}$  [ $\text{M}^+$ ]: 346.1753, encontrado: 346.1754.

**4-[(Dimetil(fenil)silil)(p-tolil)metil]-2,6-dimetilfenol, 102**

A partir de **70** (44.9 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, el compuesto **102** se obtuvo con un 69% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.48$  (20% AcOEt).

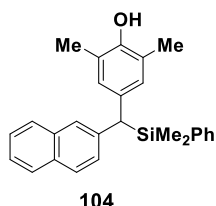
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.18 (m, 5H), 6.95 (s, 4H), 6.66 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 0.24 (s, 3H), 0.23 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149.9, 140.0, 138.2, 134.6, 134.4, 134.2, 129.4, 129.1, 129.0, 128.8, 127.6, 122.7, 44.1, 21.1, 16.1, -2.9, -3.0. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{OSi}$  [ $\text{M}^+$ ]: 360.1909, encontrado: 360.1909.

**4-[(Dimetil(fenil)silil)(o-tolil)metil]-2,6-dimetilfenol, 103**

A partir de **71** (44.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **103** se obtuvo con un 60% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.40$  (10% AcOEt).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-7.19 (m, 5H), 7.09-6.97 (m, 4H), 6.59 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 0.29 (s, 6H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.9, 141.5, 138.5, 136.8, 134.7, 133.7, 130.8, 129.8, 129.3, 129.2, 127.6, 125.8, 125.5, 122.7, 39.7, 20.6, 16.2, -2.4, -3.0. **HRMS (EI<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>OSi [M<sup>+</sup>]: 360.1909, encontrado: 360.1907

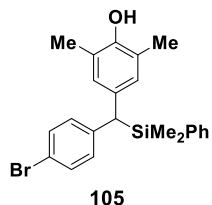
#### 4-[(Dimetil(fenil)silil)(2-naftalenil)metil]-2,6-dimetilfenol, **104**



A partir de **72** (52.1 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **104** se obtuvo con un 78% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f$  = 0.31 (20% AcOEt).

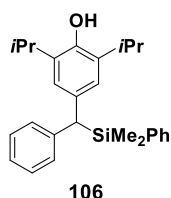
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.64-7.61 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31-7.07 (m, 9H), 6.66 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.02 (s, 6H), 0.26 (s, 3H), 0.25 (s, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.1, 140.8, 138.0, 134.7 (2C), 133.9, 133.7, 131.7, 129.6 (2C), 129.2, 128.3, 127.6 (2C), 126.6, 125.8, 125.0, 122.8, 44.7, 16.1, -2.8, -3.0. **HRMS (EI<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>OSi [M<sup>+</sup>]: 396.1909, encontrado: 396.1928.

#### 4-[(4-Bromofenil)(dimetil(fenil)silil)metil]-2,6-dimetilfenol, **105**



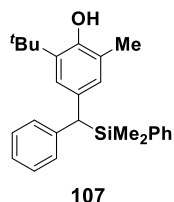
A partir de **78** (57.8 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **105** se obtuvo con un 70% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f$  = 0.34 (10% AcOEt).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.23-7.15 (m, 7H), 6.83 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.05 (s, 6H), 0.20 (s, 3H), 0.19 (s, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.2, 142.2, 137.5, 134.6, 133.3, 131.2, 130.4, 129.4, 129.3, 127.7, 122.9, 118.8, 44.2, 16.1, -2.9, -3.3. **HRMS (EI<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>OSiBr [M<sup>+</sup>]: 424.0858, encontrado: 424.0842.

**4-[(Dimetil(fenil)silil)(fenil)metil]-2,6-diisopropilfenol, 106**

A partir de **85** (53.3 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **106** se obtuvo con un 86% de rendimiento como un aceite naranja.  $R_f = 0.69$  (20% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.23 (m, 5H), 7.23-7.05 (m, 5H), 6.77 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.98-2.82 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 12H), 0.27 (s, 3H), 0.24 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.6, 143.1, 138.1, 134.6, 133.9, 133.4, 129.1, 128.8, 128.2, 127.6, 125.0, 124.3, 45.4, 27.3, 22.9, 22.8, -3.0, -3.1. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{OSi}$  [ $\text{M}^+$ ]: 402.2379, encontrado: 402.2365.

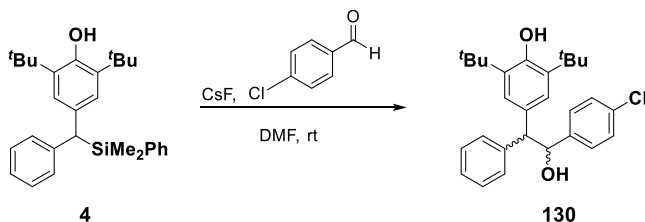
**2-(*tert*-Butil)-4-[(dimetil(fenil)silil)(fenil)metil]-6-metilfenol, 107**

A partir de **90** (50.5 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **107** se obtuvo con un 86% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.60$  (10% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.26-7.24 (m, 5H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.09 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.24 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.4, 143.2, 138.1, 135.1, 134.6, 133.3, 129.1, 129.0, 128.9, 128.3, 127.6, 126.1, 125.1, 122.8, 45.1, 34.6, 29.9, 16.2, -3.0, -3.1. **HRMS** ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{OSi}$  [ $\text{M}^+$ ]: 387.2144, encontrado: 387.2157.

### 1.5.5. Funcionalización del enlace C-Si

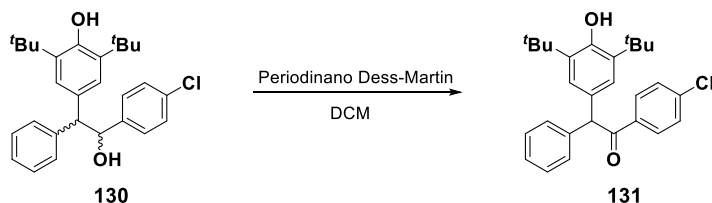
#### 1.5.5.1. Síntesis de 2,6-di-*tert*-butil-4-[2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-feniletil]fenol, **130**<sup>71</sup>



En un vial seco se pesa **4** (43.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), CsF (30.4 mg, 0.2 mmol, 2.0 equiv.) y 4-clorobenzaldehído (56.2 mg, 0.2 mmol, 2.0 equiv.) y se sella con un septum. El vial se conecta a una doble línea de vacío-argón y se purga mediante tres ciclos de vacío-argón. Se añade DMF seca (0.3 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón hasta que se observa la desaparición de **4** por cromatografía en cpa fina. La mezcla de reacción se diluye con AcOEt, se filtra por gel de sílice y se elimina el disolvente a presión reducida. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna (10% AcOEt). El compuesto **130** se obtuvo con un 60% de rendimiento como una mezcla inseparable de diastereoisómeros (1:1) como un sólido blanco.  $R_f = 0.40$  (10% AcOEt).

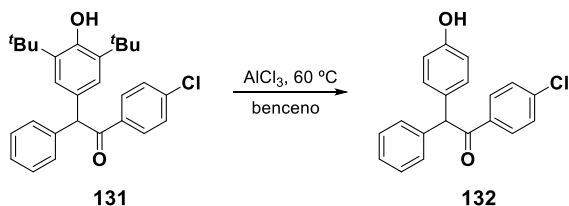
**Diastereoisómero A:**  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.19 (m, 5H), 7.09-6.97 (m, 4H), 6.59 (s, 2H), 5.28 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.05 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 2.18 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.42 (s, 18H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  153.4, 142.0, 141.2, 136.6, 133.3, 130.7, 129.2, 128.7, 128.6, 128.4, 127.3, 125.7, 77.6, 61.3, 34.8, 30.6. **Diastereoisómero B:**  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.19 (m, 5H), 7.09-6.97 (m, 4H), 6.59 (s, 2H), 5.22 (dd,  $J = 8.8, 1.3$  Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.02 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 2.12 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 1.29 (s, 18H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 152.6, 141.4, 141.1, 135.8, 131.5, 129.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2, 126.8, 125.6, 76.8, 61.2, 34.6, 30.5. **HRMS (ESI<sup>+</sup>)** calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]$ : 459.2061, encontrado: 459.2058.

### 1.5.5.2. Síntesis de 1-(4-clorofenil)-2-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)-2-feniletanona, **113**



En un vial seco que contiene **130** (227.7 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.) y periodinano de Dess-Martin (32.3 mg, 0.08 mmol, 1.2 equiv.) se añade DCM (1.5 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se para con la adición de una disolución saturada de NaCl y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (90% hexanos/AcOEt) obteniendo el compuesto **131** con un 89% de rendimiento como un sólido blanco. *R<sub>f</sub>* = 0.42 (10% AcOEt).

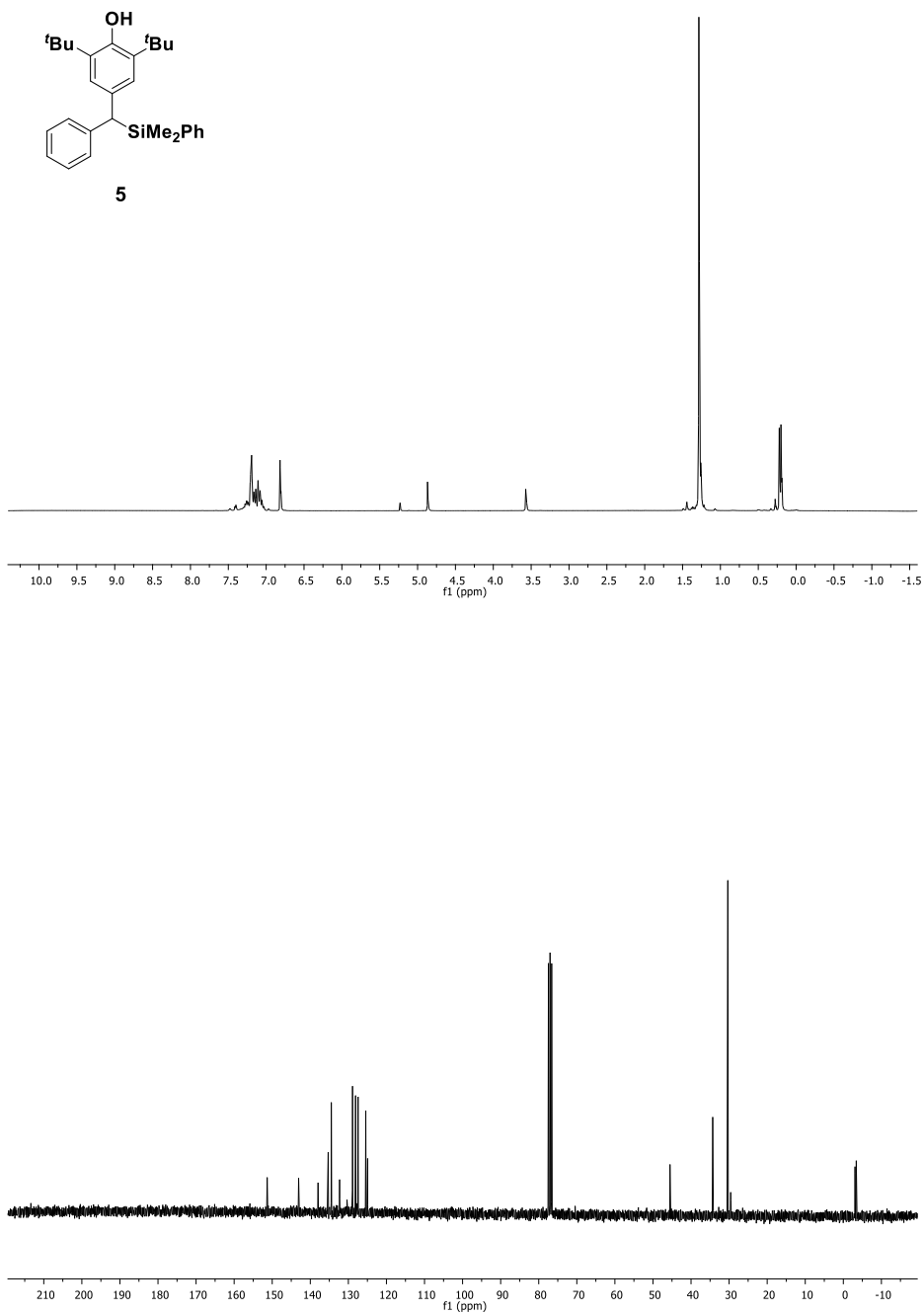
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.33-7.19 (m, 5H), 7.04 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 1.38 (s, 18H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 197.6, 152.3, 139.4, 139.2, 136.0, 135.5, 130.3, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 127.1, 125.8, 59.4, 34.4, 30.3. HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>2</sub> [M+Na]: 457.1904, encontrada: 457.1897. P.f. = 132-134 °C.

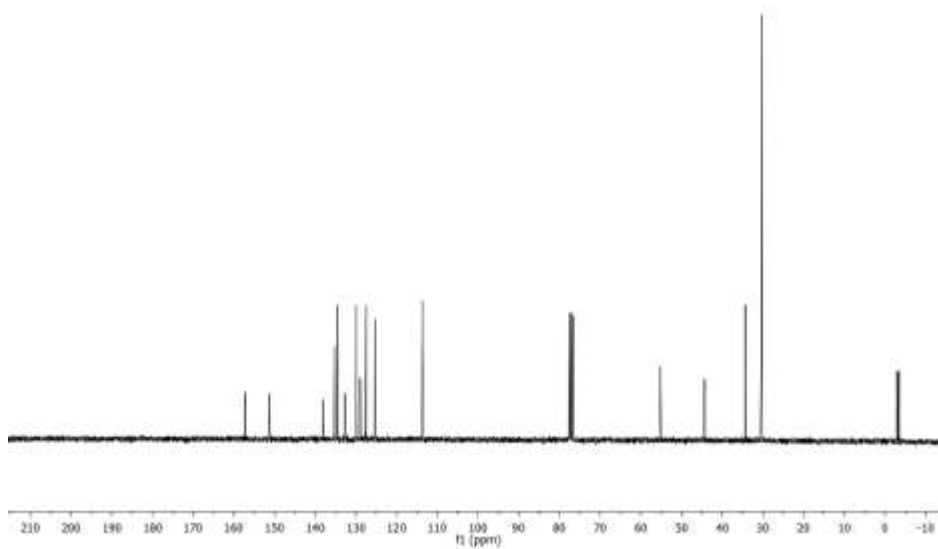
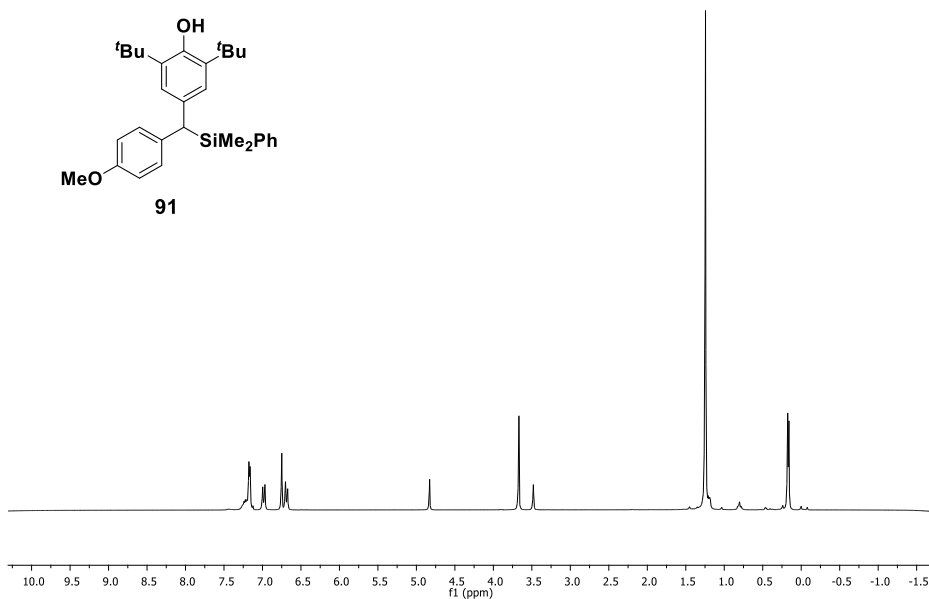
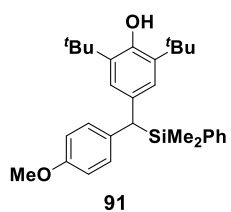
1.5.5.3. Síntesis de 1-(4-clorofenil)-2-(4-hidroxifenil)-2-feniletanona, **132**

En un vial se pesa **131** (24.5 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.) y  $\text{AlCl}_3$  (45.1 mg, 0.3 mmol, 6.0 equiv.) y se sella con un septum. El vial se conecta a una doble línea de vacío-argón y se purga mediante tres ciclos de vacío-argón. Se añade benceno (2.6 mL) y la mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 1 hora. Se añade agua y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (20%-100%, AcOEt) obteniendo el compuesto **132** con un 54% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.30$  (20% AcOEt).

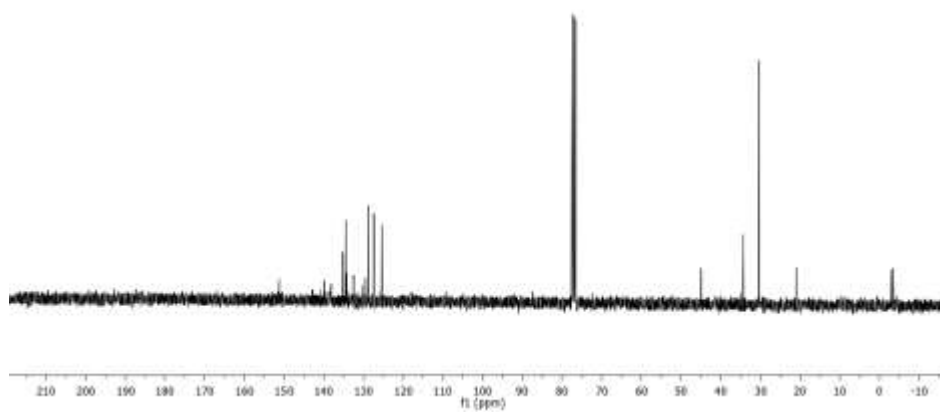
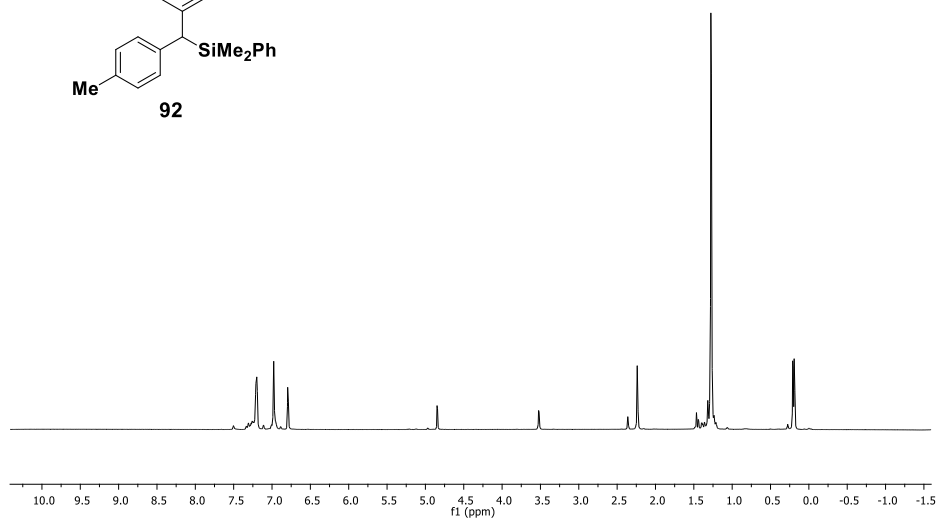
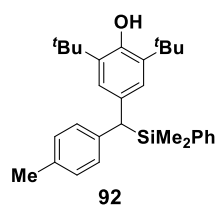
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 5H), 7.04 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.71 (d,  $J = 6.9$ , 2H), 5.84 (s, 1H), 4.85 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.7, 155.0, 139.7, 139.2, 135.3, 131.1, 130.6, 130.5, 129.2, 129.1, 129.0, 127.4, 115.9, 58.9. HRMS ( $\text{EI}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]: 345.0652, encontrado: 345.0654. P.f. = 152-153 °C.

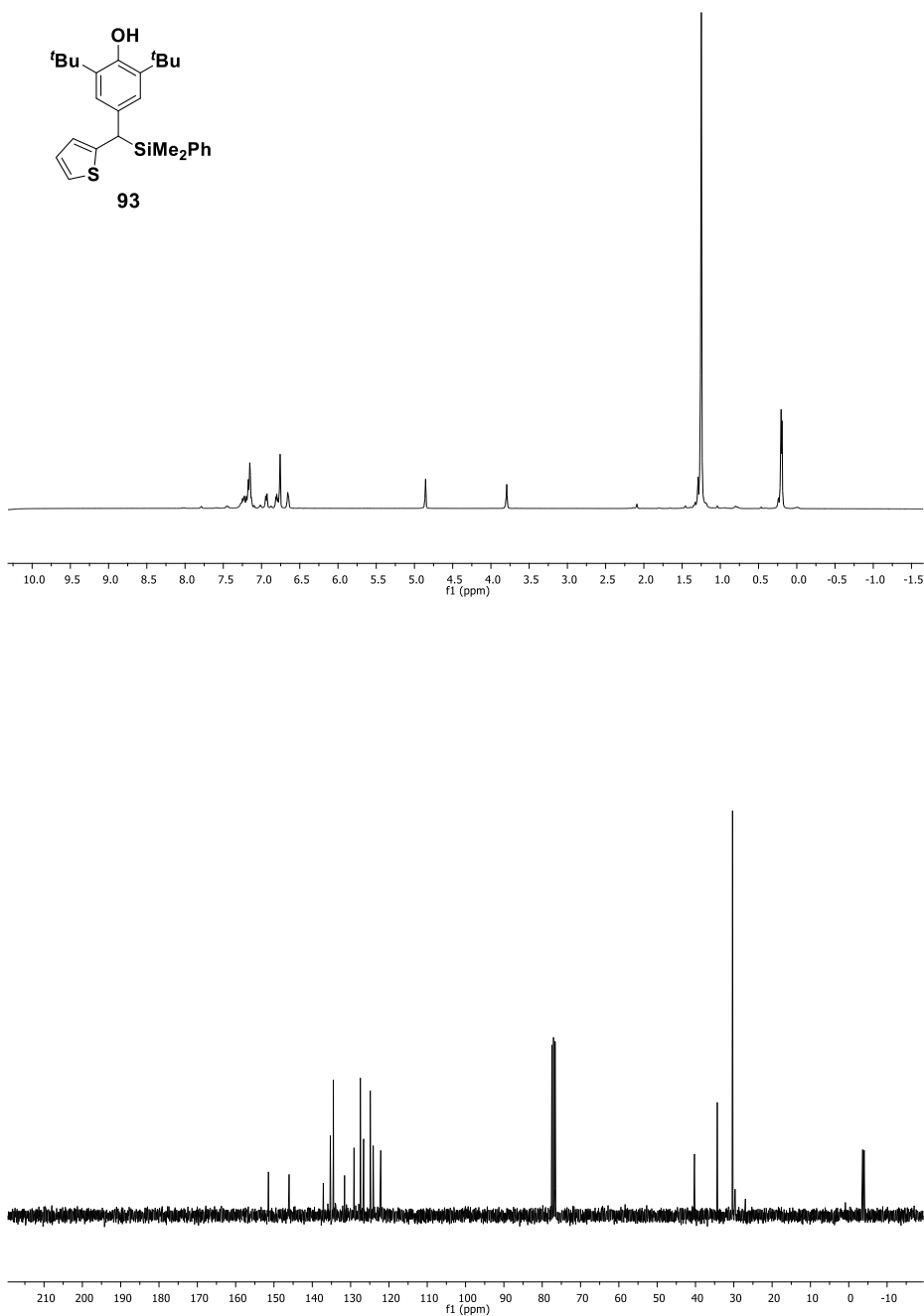
## 1.6. Espectros de RMN

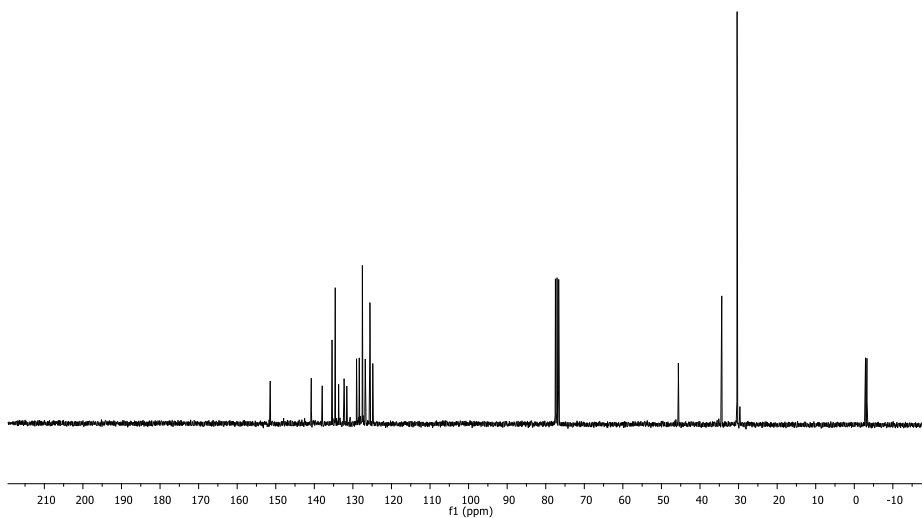
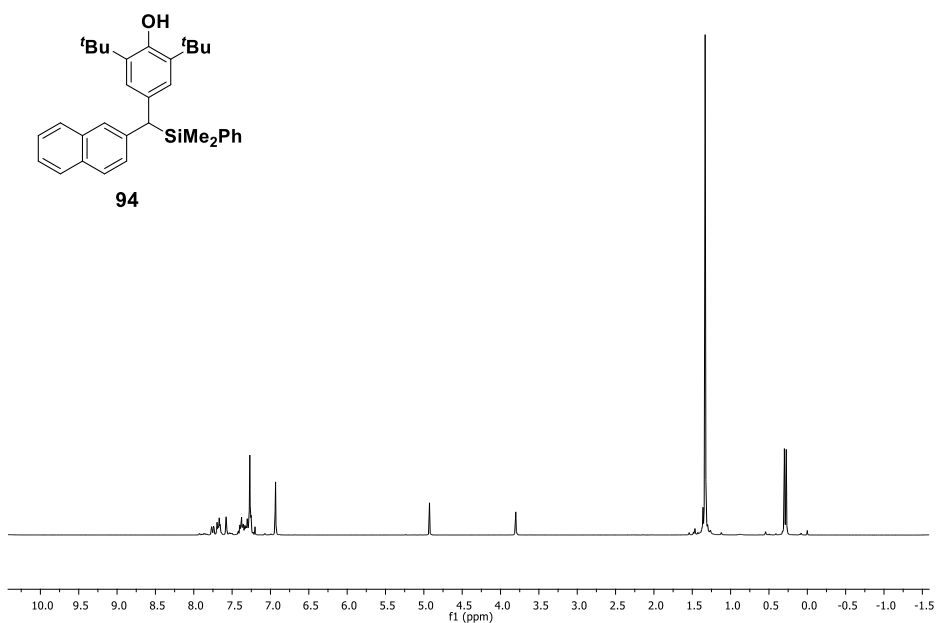


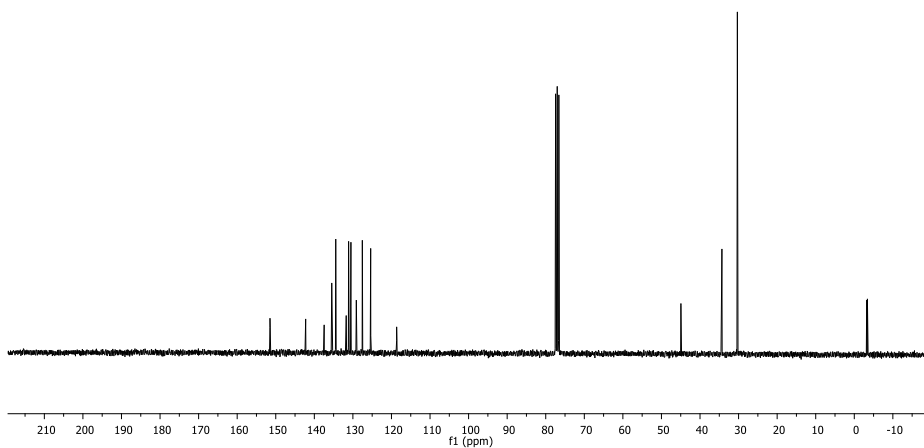
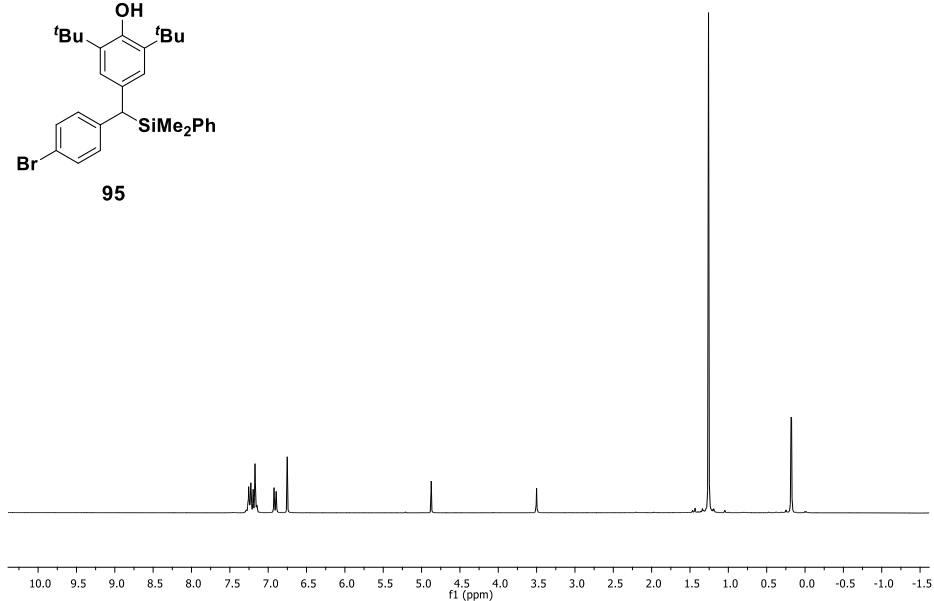
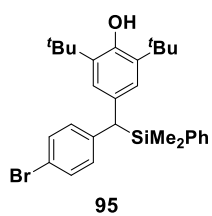


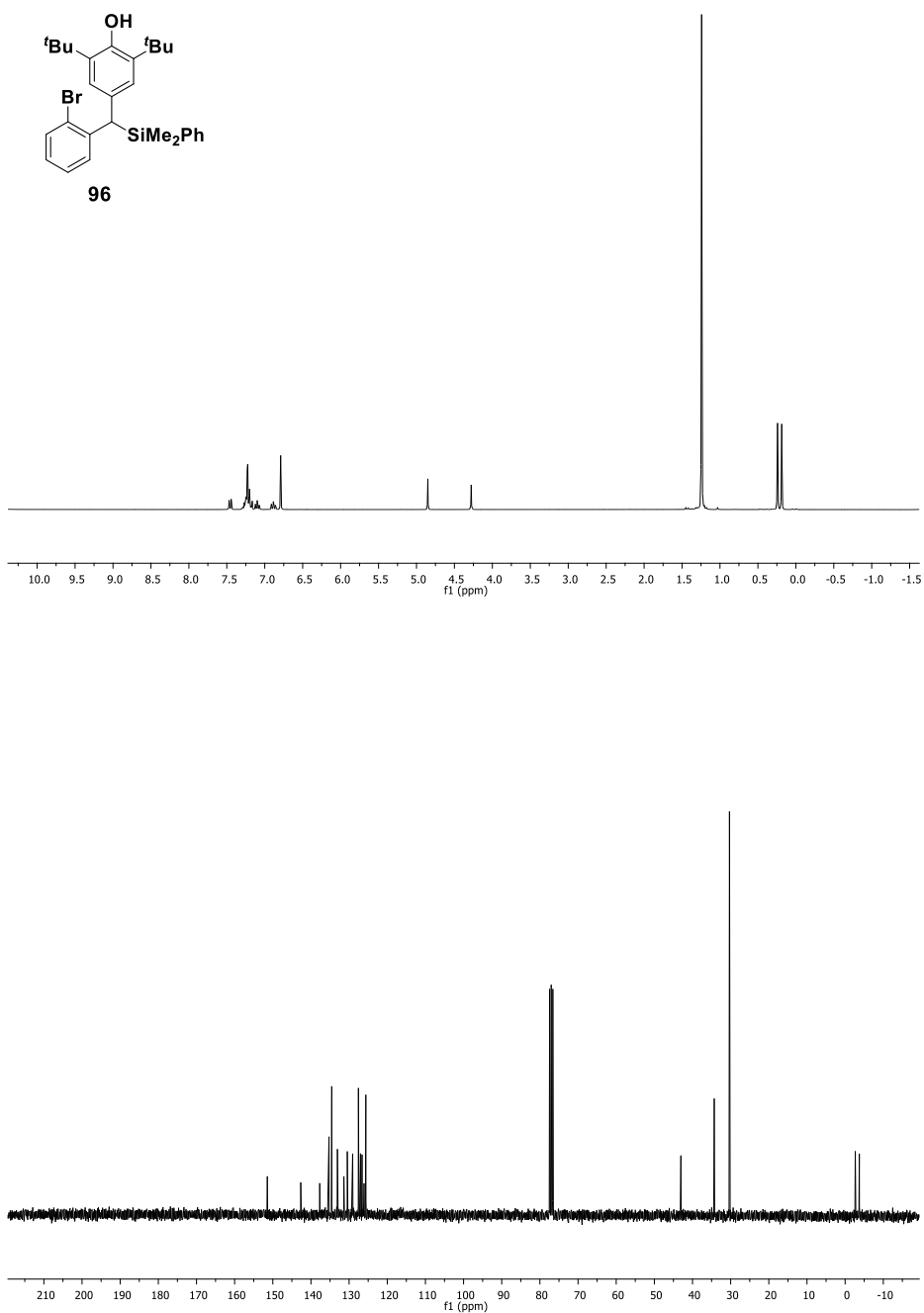


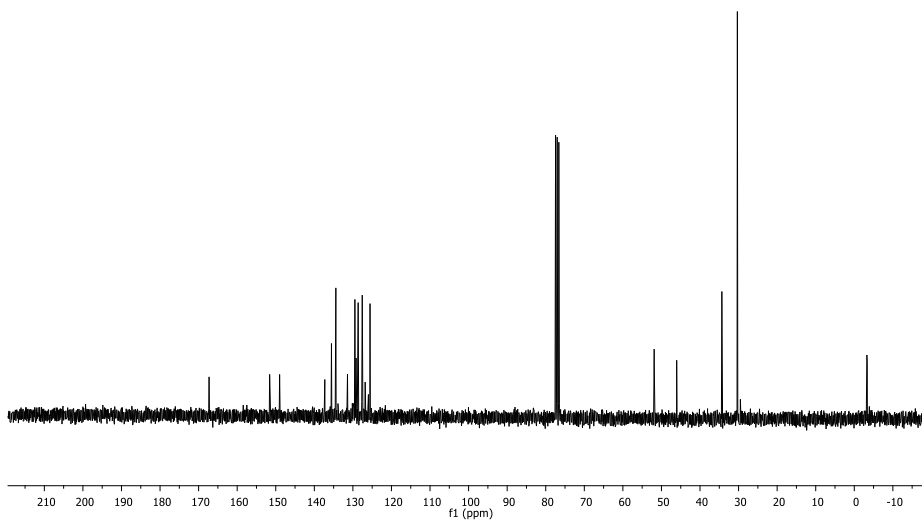
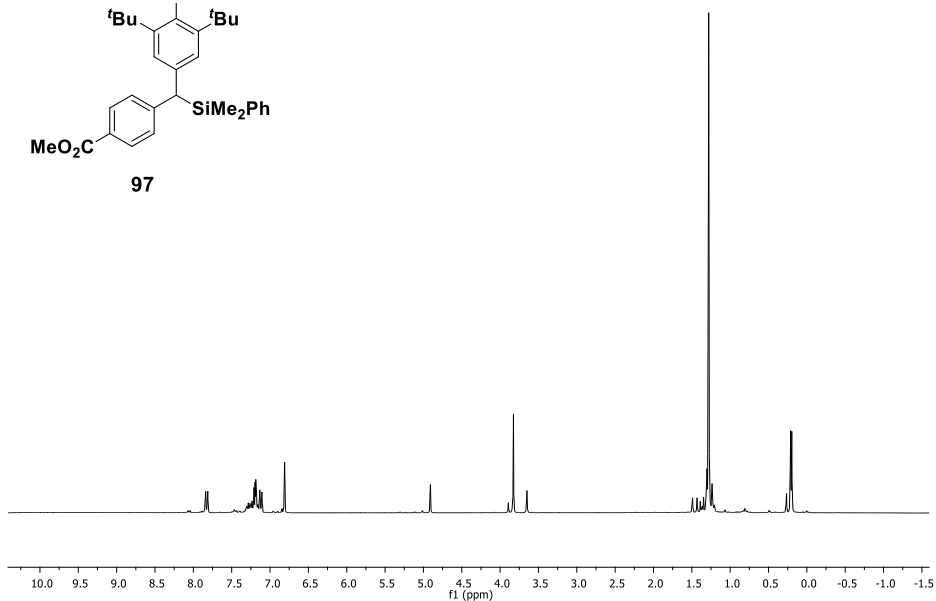
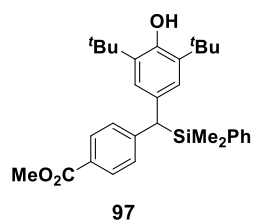


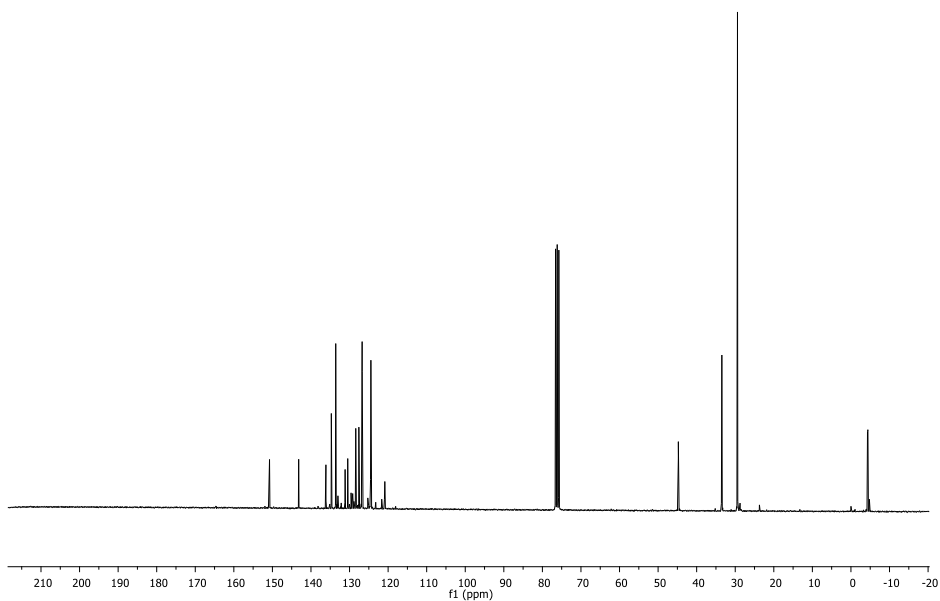
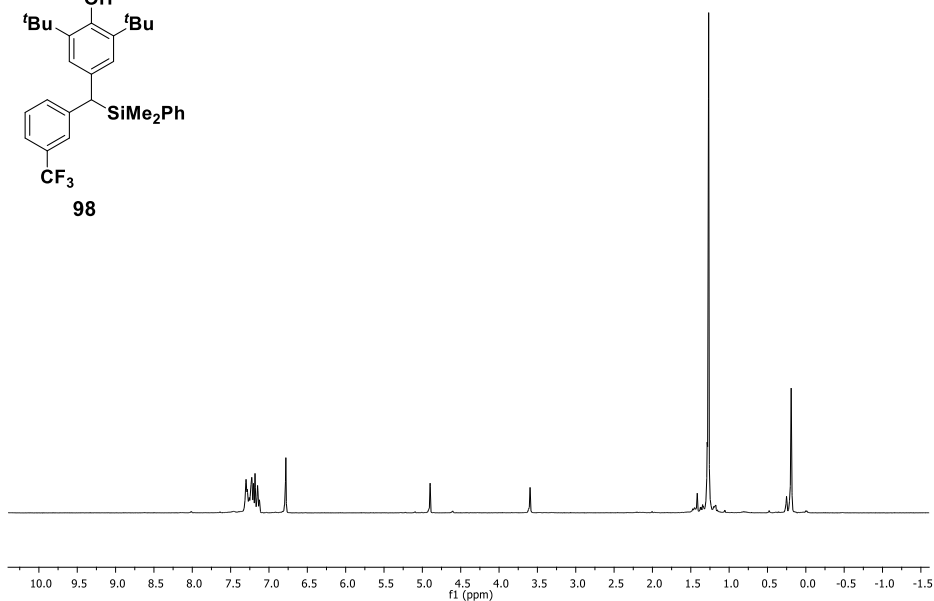
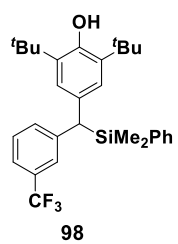


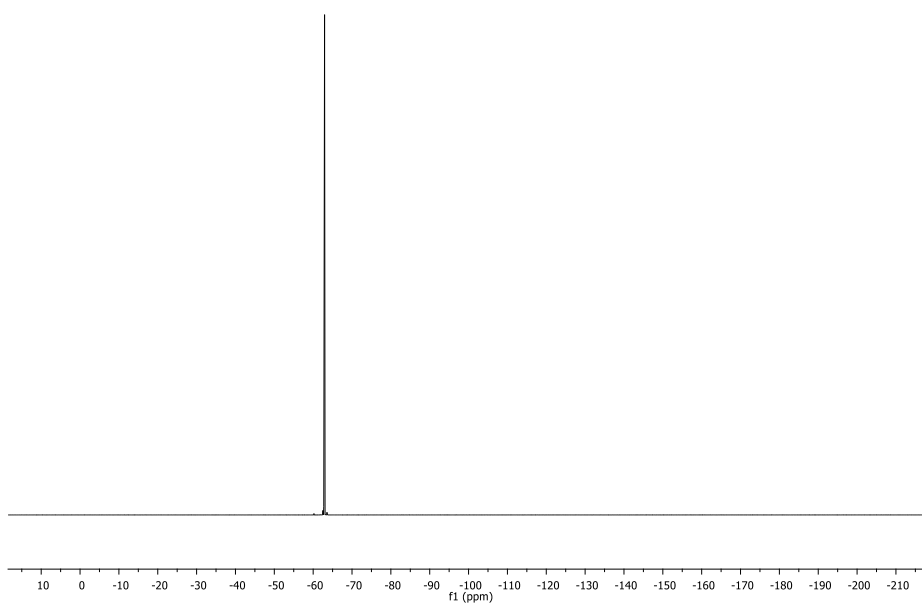




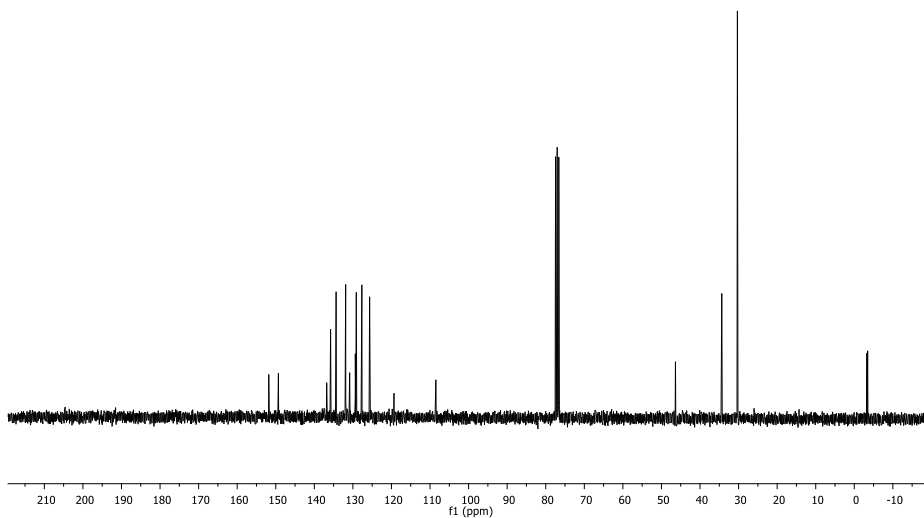
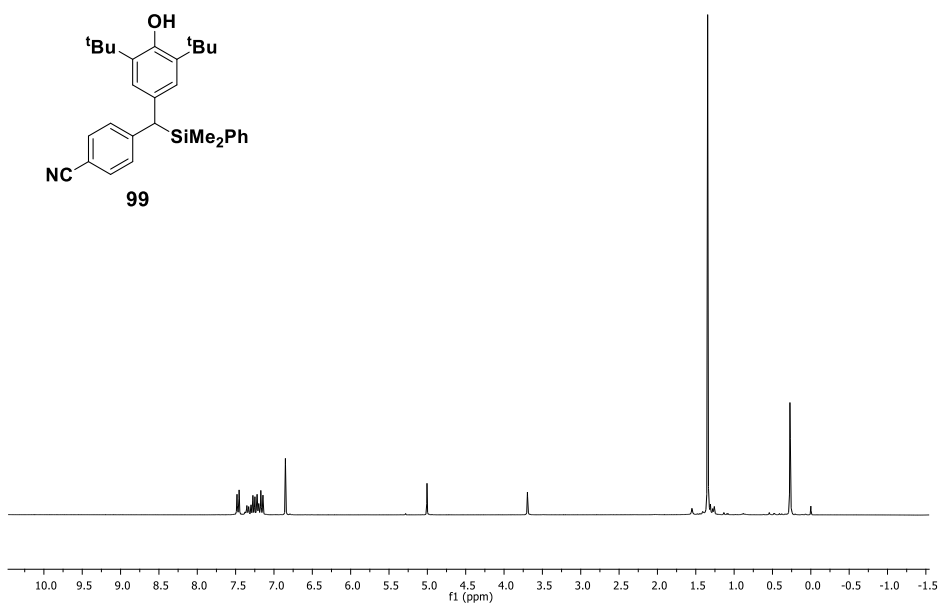


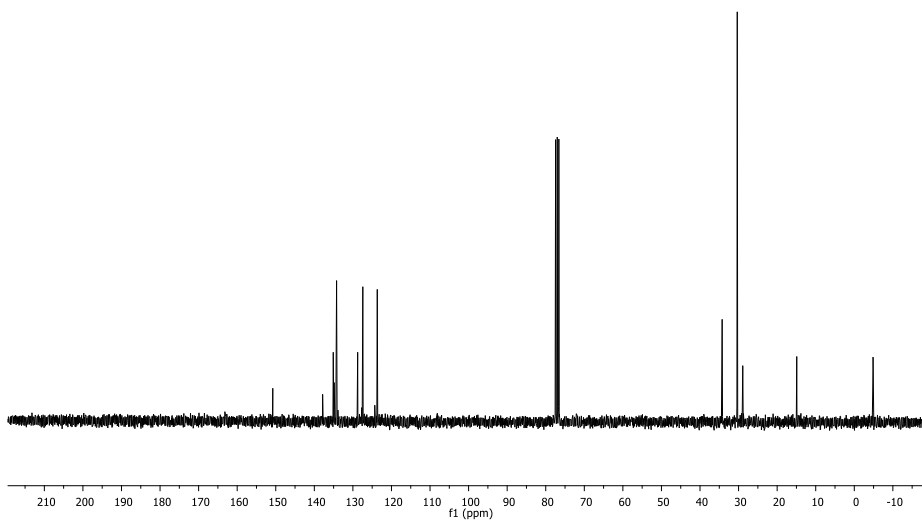
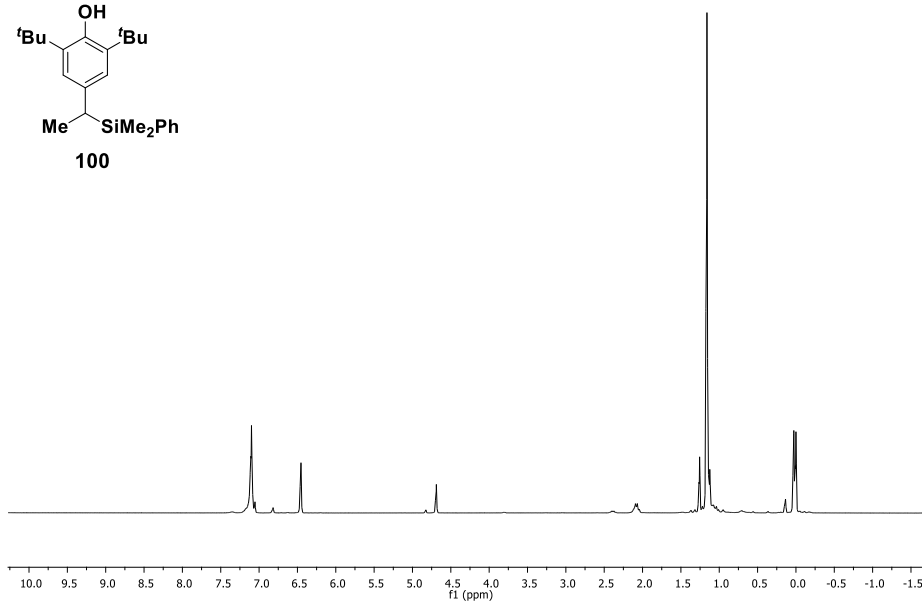
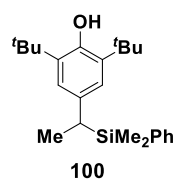


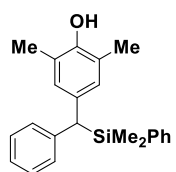




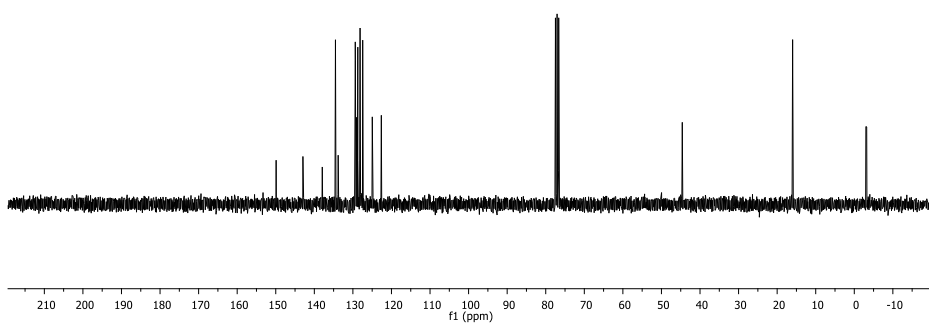
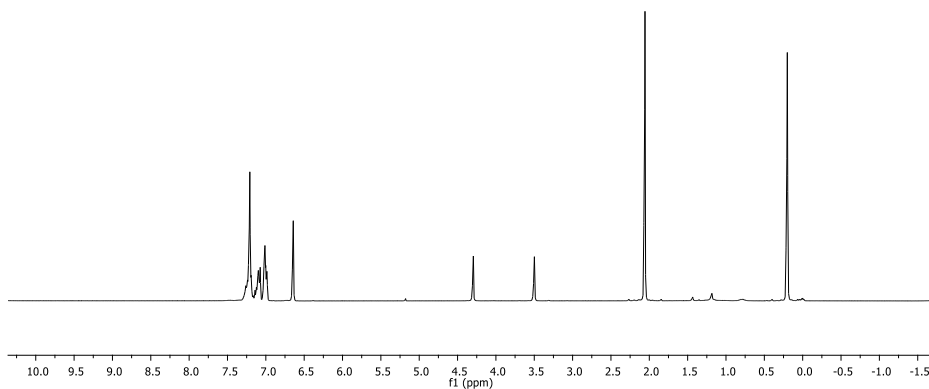


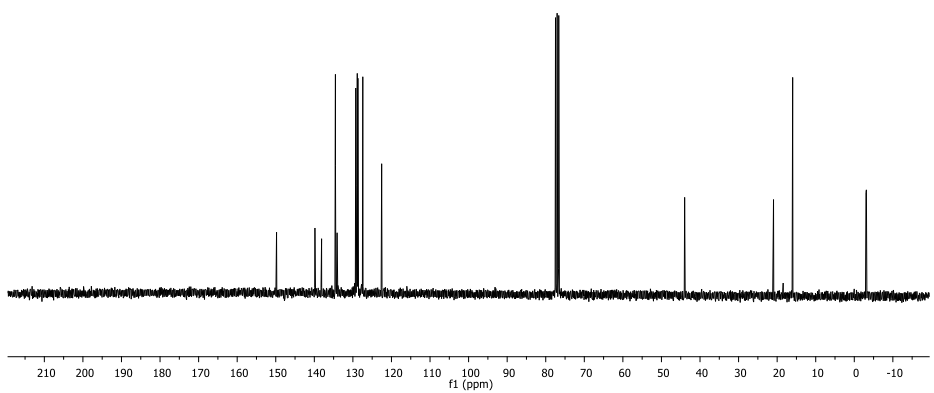
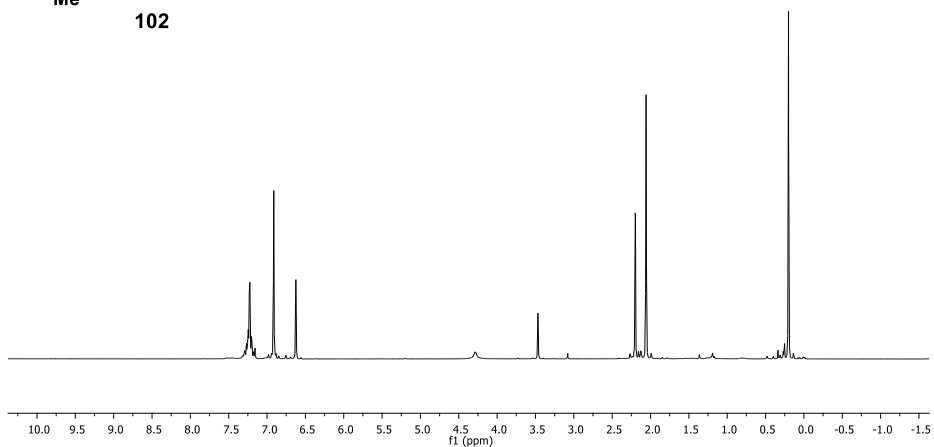
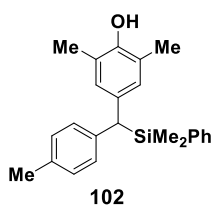


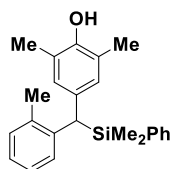




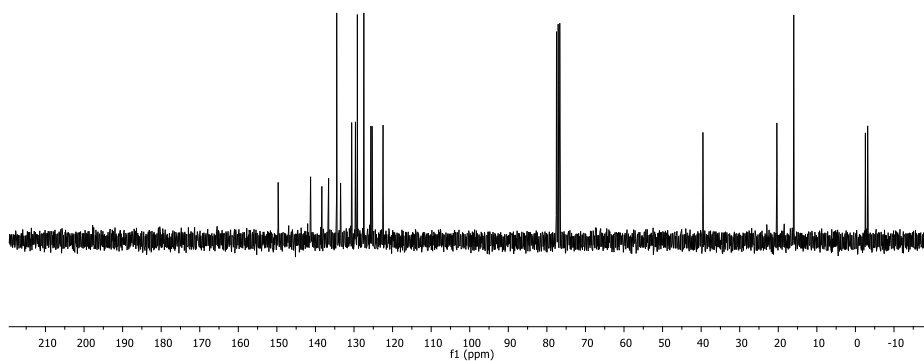
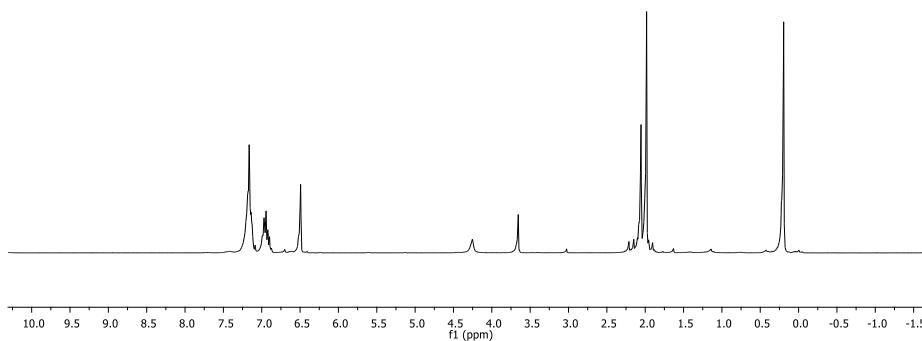
101

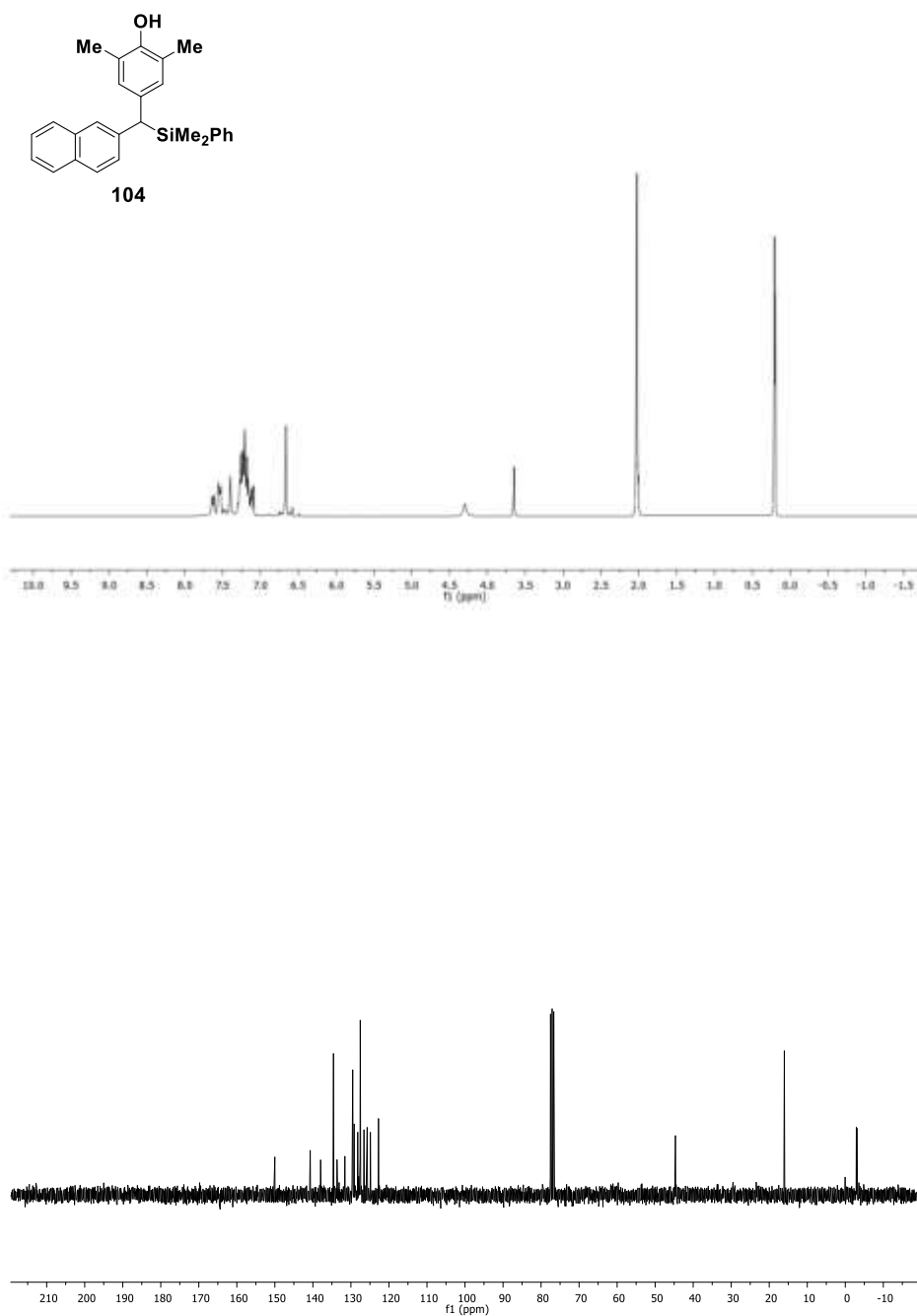


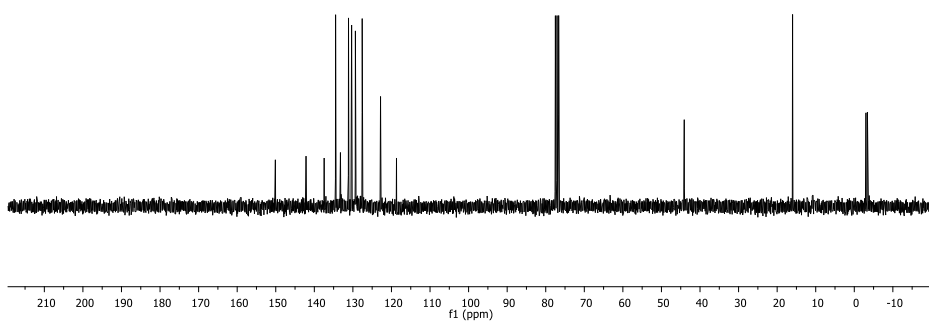
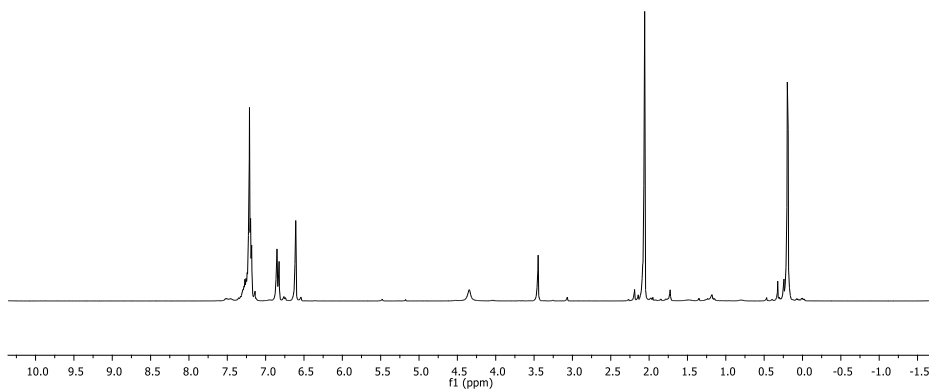
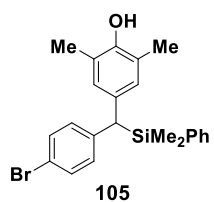


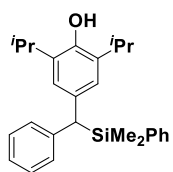


103

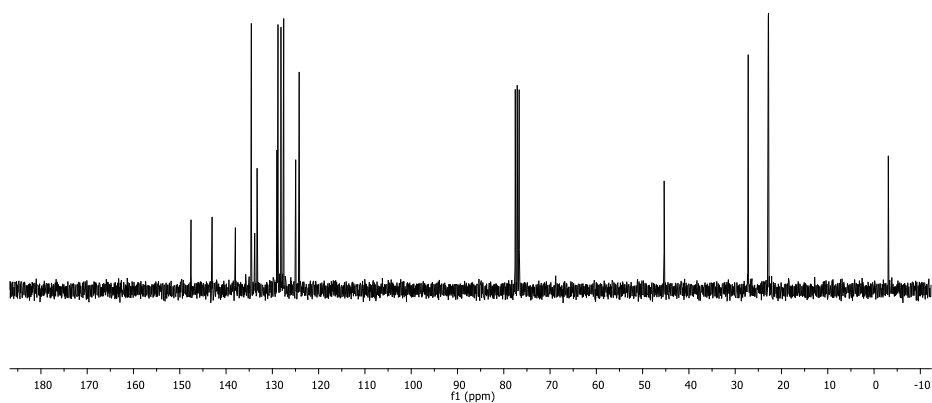
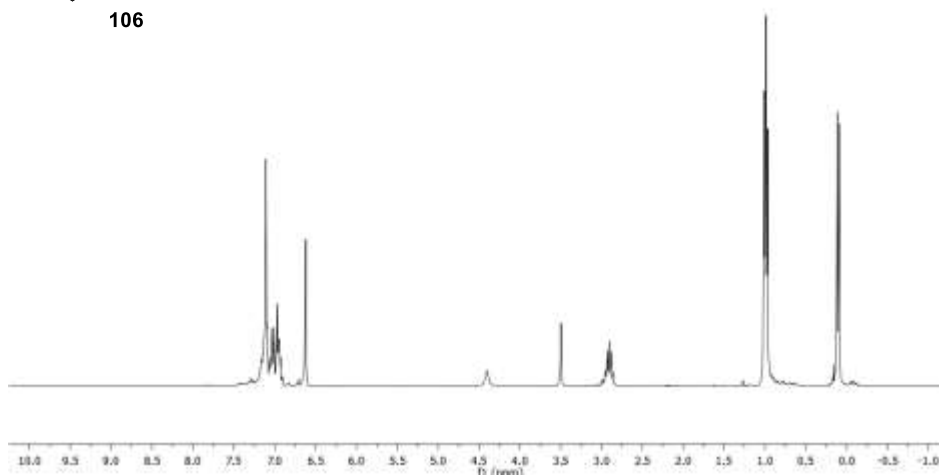




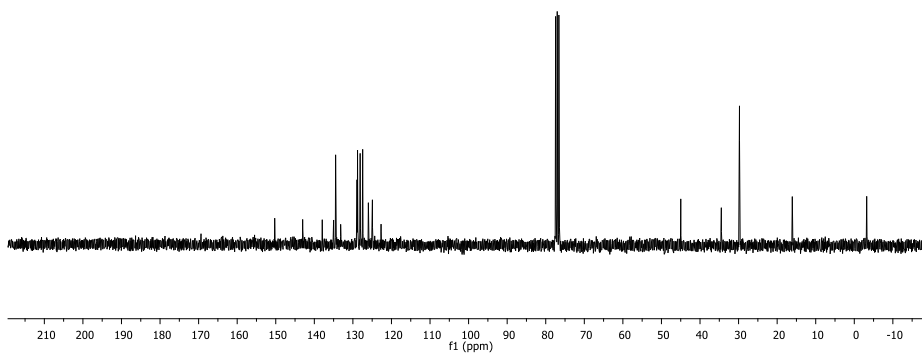
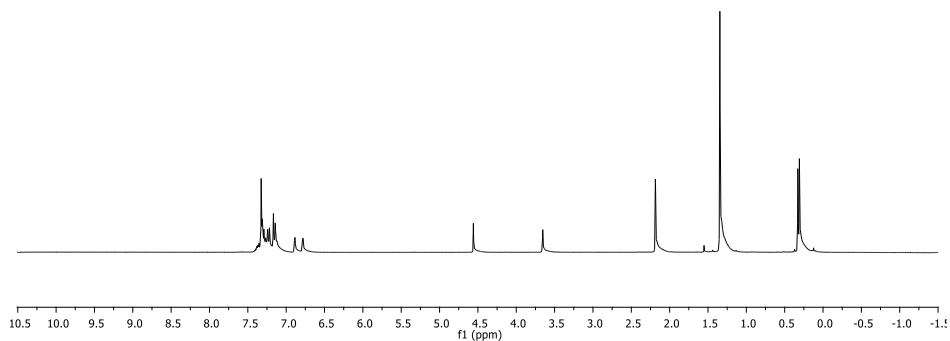
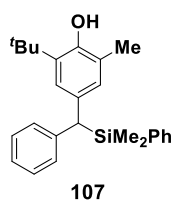


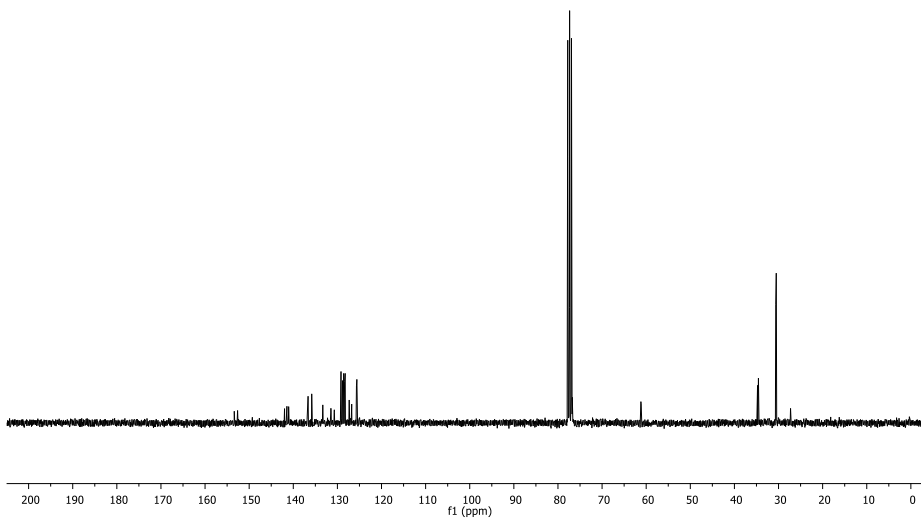
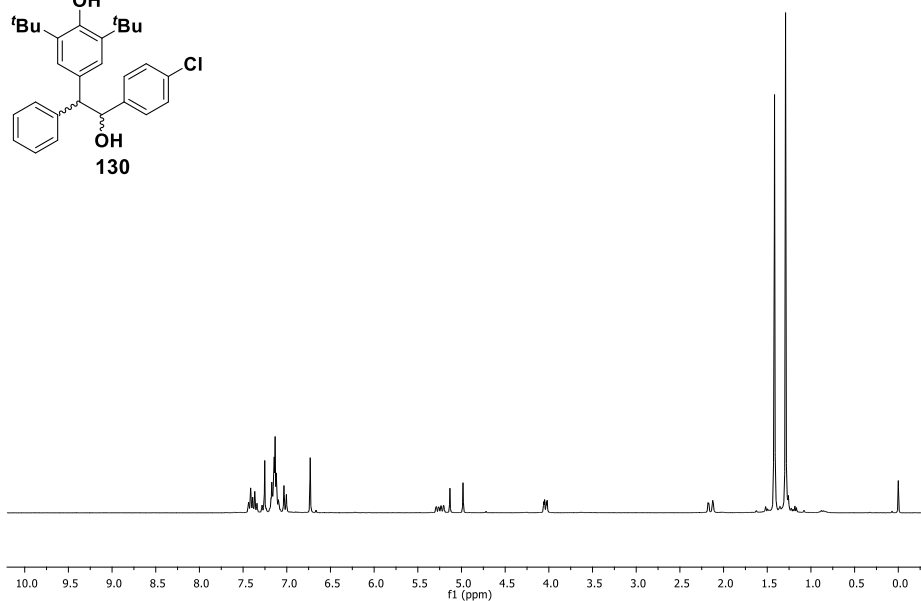
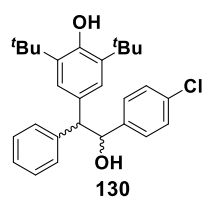


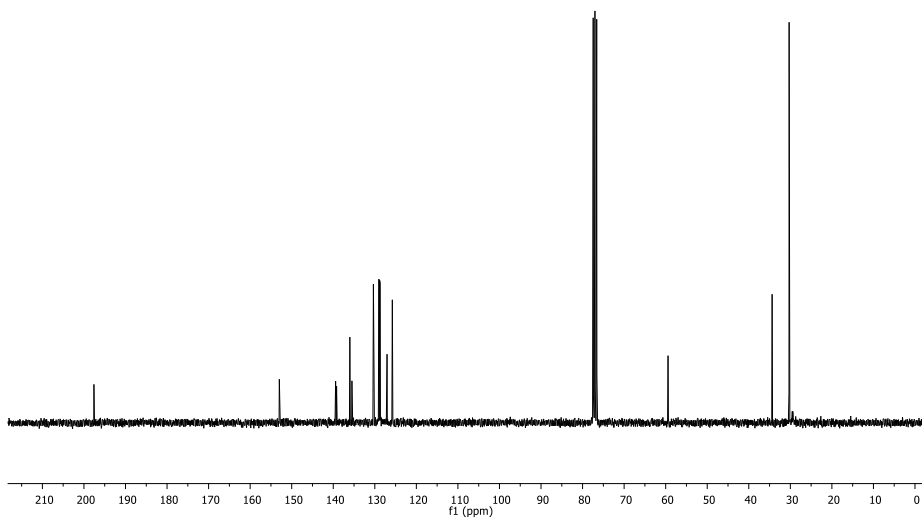
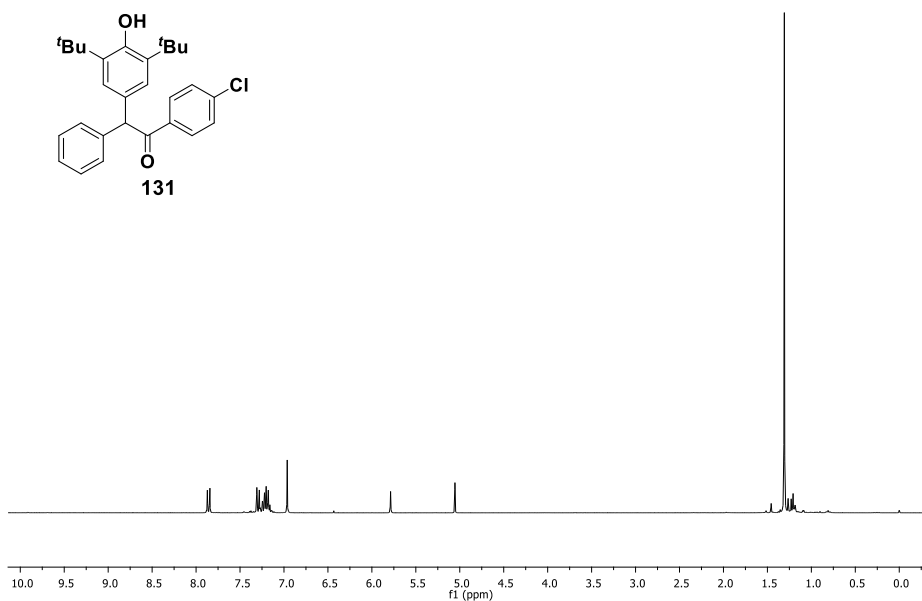
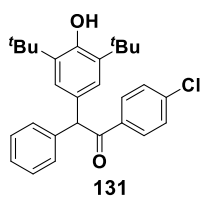
106

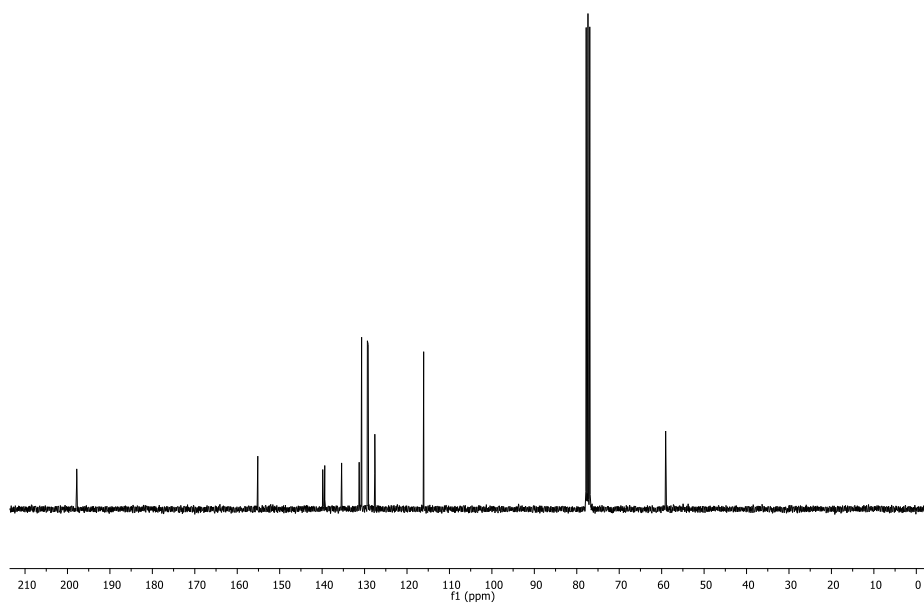
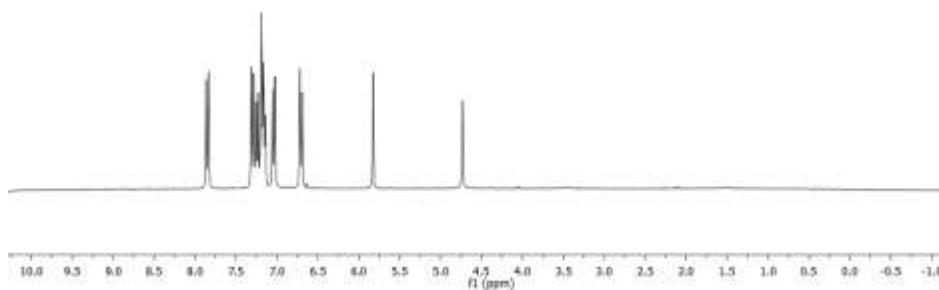
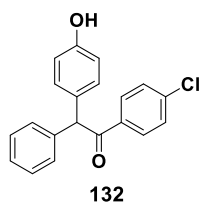












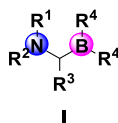
# Capítulo 2

## Síntesis enantioselectiva de $\beta$ -boro $\beta$ -amino ésteres

## 2. Síntesis enantioselectiva de $\beta$ -boro $\beta$ -amino ésteres catalizada por cobre

### 2.1 Introducción

Los  $\alpha$ -aminoboros son compuestos que contienen un átomo de nitrógeno y otro átomo de boro en el mismo carbono.

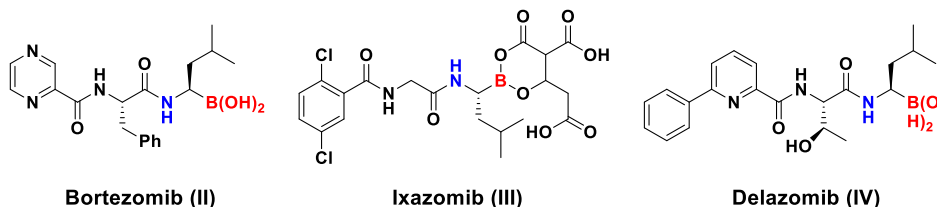


**Figura 1.** Compuestos  $\alpha$ -aminoboronatos.

En las últimas décadas, estos compuestos han demostrado tener gran importancia debido a las aplicaciones biomédicas que presentan.<sup>1</sup> La mayoría de ellos presentan una actividad inhibitoria proteosómica. Uno de los descubrimientos más importantes fue el del Bortezomib, comercializado como Velcade®, ya que actualmente es uno de los medicamentos empleados en el tratamiento del mieloma múltiple (figura 2). Debido a la importancia de estos compuestos se han desarrollado otros análogos como el Ixazomib,

<sup>1</sup> a) Andres, P.; Ballano, G.; Calaza, M. I.; Cativiela, C. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2291-2307, b) Gentile, M.; Offidani, M.; Vigna, E.; Corvatta, L.; Recchia, A. G.; Morabito, L.; Morabito, F.; Gentili, S. *Expert Opin. Invest. Drug* **2015**, *24*, 1287-1298, c) Gozhina, O. V.; Svendsen, J. S.; Lejon, T. J. *J. Pept. Sci.* **2014**, *20*, 20-24, d) Rentsch, A.; Landsberg, D.; Brodmann, T.; Buelow, L.; Girbig, A.-K.; Kalesse, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5450-5488, e) Das, B. C.; Thapa, P.; Karki, R.; Schinke, C.; Das, S.; Kambhampati, S.; Banerjee, S. K.; Van Veldhuizen, P.; Verma, A.; Weiss, L. M.; Evans, T. *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 653-676, f) Roemmele, R. C.; Christie, M. A. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 422-426, g) Gallerani, E.; Zucchetti, M.; Brunelli, D.; Marangon, E.; Noberasco, C.; Hess, D.; Delmonte, A.; Martinelli, G.; Böhm, S.; Driessen, C.; De Braud, F.; Marsoni, S.; Cereda, R.; Sala, F.; D'Incalci, M.; Sessa, C. *Eur. J. Cancer* **2013**, *49*, 290-296, h) Smoum, R.; Rubinstein, A.; Dembitsky, V.M.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4156-4220, i) Dick, L. R.; Fleming, P. E. *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 243-249, j) Gracia, S. R.; Gaus, K.; Sewald, N. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 1289-1310.

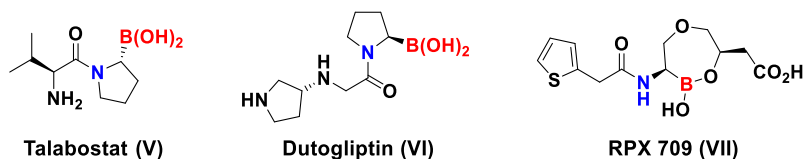
comercializado como fármacos anticancerígenos con actividad inhibitoria proteosómica.



**Figura 2.**  $\alpha$ -aminoboronatos con aplicación biomédica.

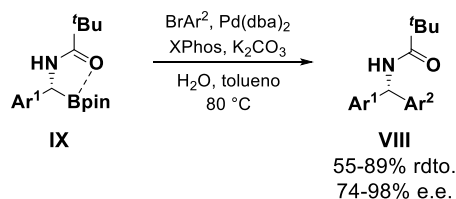
El mecanismo análogo de inhibición en proteasas de serina ha dado lugar a una amplia variedad de compuestos con propiedades farmacológicas relevantes.<sup>2</sup> De esta manera, se han logrado importantes avances en el desarrollo de compuestos con actividad anticancerígena, antiviral y antibacteriana, los cuales se encuentran en fases avanzadas de ensayo clínico (figura 3). Entre estos compuestos, podemos encontrar el Talabostat (inhibidor de DPP4 que se encuentra en fase II para el cáncer de lengua, melanoma y leucemia), el Dutogliptin (inhibidor de DPP4 que se encuentra en fase III para la diabetes tipo 2) o el RPX 7009 (Carvabance, inhibidor de las  $\beta$ -lactamas que se encuentra en fase III para infecciones de las proteínas gram positiva).

<sup>2</sup> a) Poplawski, S. E.; Lai, J. H.; Li, Y.; Jin, Z.; Liu, Y.; Wu, W.; Wu, Y.; Zhou, Y.; Sudmeier, J. L.; Sanford D. G.; Bachovchin, W. W. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3467–3477, b) Caselli, E.; Romagnoli, C.; Vahabi, R.; Taracila, M. A.; Bonomo, R. A.; Prati, F. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 5445–5458, c) Hecker, S. J.; Reddy, K. R.; Totrov, M.; Hirst, G. C.; Lomovskaya, O.; Griffith, D. C.; King, P.; Tsivkovski, R.; Sun, D.; Sabet, M.; Tarazi, Z.; Clifton, M. C.; Atkins, K.; Raymond, A.; Potts, K. T.; Abendroth, J.; Boyer, S. H.; Loutit, J. S.; Morgan, E. E.; Durso, S.; Dudley, M. N. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3682–3692, d) Kurz, S. G.; Hazra, S.; Bethel, C. R.; Romagnoli, C.; Caselli, E.; Prati, F.; Blanchard, J. S.; Bonomo, R. A. *ACS Infect. Dis.* **2015**, *1*, 234–242, e) Frasinuk, M. S.; Kwiatkowski, S.; Wagner, J. M.; Evans, T. J.; Reed, R. W.; Korotkov, K. V.; Watt, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 3546–3548.



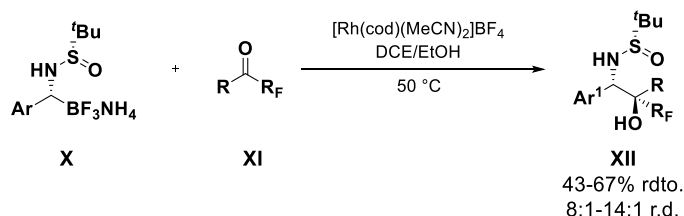
**Figura 3.** Compuestos con propiedades farmacológicas relevantes.

Además, estas estructuras se han utilizado como intermediarios sintéticos para la síntesis de aminas o aminoalcoholes enantioriquecidos. Así en 2010, Sugimoto y col.<sup>3</sup> llevaron a cabo la síntesis de aminas entioenriquecidas (**VIII**) mediante el acoplamiento de Suzuki-Miyaura a partir de  $\alpha$ -aminoboronatos (**IX**), obteniendo las aminas con buenos rendimientos y buenos excesos enantioméricos (esquema 1).



**Esquema 1.** Síntesis de aminas entioenriquecidas a partir de  $\alpha$ -aminoboronatos.

En 2014, Ellman<sup>4</sup> utilizó estos compuestos para llevar a cabo la síntesis de aminoalcoholes enantioenriquecidos mediante la adición de  $\alpha$ -amidotrifluoroboratos a carbonilos catalizada por rodio, obteniendo los aminoalcoholes con rendimientos moderados y buenas relaciones diastereoméricas (esquema 2).



**Esquema 2.** Síntesis de aminoalcoholes enantioenriquecidos a partir de  $\alpha$ -aminoboronatos.

<sup>3</sup> Ohmura, T.; Awano, T.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13191-13193.

<sup>4</sup> Buesking, A. W.; Ellman, J. A. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1983-1987.



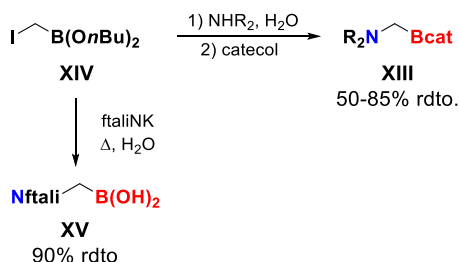
### 2.1.1. Síntesis de $\alpha$ -aminoboronatos

Para sintetizar este tipo de compuestos podemos encontrar dos aproximaciones principales.

- Mediante la formación del enlace carbono-nitrógeno, donde la molécula ya contiene el átomo de boro.
- Mediante la formación del enlace carbono-boro, donde la molécula ya contiene el átomo de nitrógeno.

#### 2.1.1.1. Síntesis mediante la formación del enlace carbono-nitrógeno.

Para la síntesis del enlace carbono-nitrógeno existen varias metodologías. Una de las estrategias más utilizadas es el empleo de reacciones tipo  $S_N2$ . Uno de los primeros en utilizar esta metodología fue Matteson y col.<sup>5</sup> en 1968 en la síntesis de  $\alpha$ -aminoboronatos **XIII** mediante el desplazamiento del yodo del  $\alpha$ -yodometilboronato **XIV** por aminas secundarias (esquema 3).



Esquema 3. Aproximación de Matteson y col.

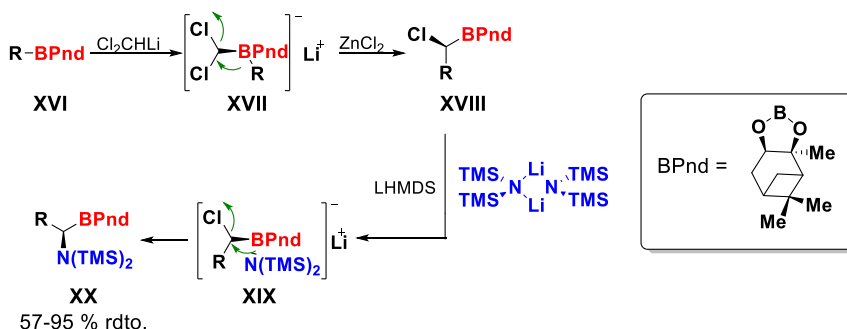
Más tarde, entre los años 1995 y 2002, Jones,<sup>6</sup> Matteson<sup>7</sup> y Priestley y col.<sup>8</sup> llevaron a cabo la síntesis de  $\alpha$ -aminoboronatos mediante el desplazamiento

<sup>5</sup> Matteson, D. S.; Cheng, T.-C. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3055–3060.

<sup>6</sup> Martin, R.; Jones, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8399–8402.

<sup>7</sup> Matteson, D. S.; Lu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2423–2436.

nucleofílico del haluro del sustrato de partida **XVI** con hidridación  $sp^2$  en el átomo de boro implicando la generación de un complejo intermedio “ato” **XVII**, el cual experimenta una migración del nitrógeno del carbonno contiguo. La reorganización del complejo **XVII** da lugar al éster borónico **XVIII**, el cual tras tratamiento con  $(\text{LiHMDS})_2$  proporciona el compuesto *N*-sililado **XX** deseado con inversión de la configuración y buenos rendimientos (esquema 4).

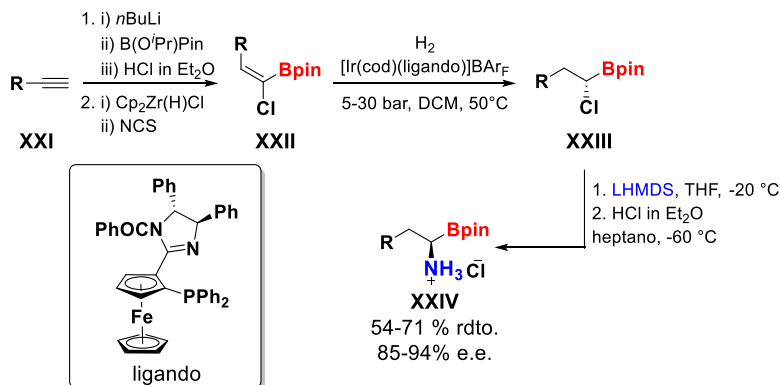


**Esquema 4.** Aproximación de Jones, Matteson y Priestley y col.

Recientemente, Časar y col.<sup>9</sup> sintetizaron los ésteres  $\alpha$ -cloroalquilborónicos **XXIII** mediante una hidrogenación asimétrica catalizada por rodio. Estos ésteres borónicos fueron tratados a continuación con  $\text{LiHMDS}$  en medio ácido para dar lugar a las correspondientes sales **XXIV** con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (esquema 5).

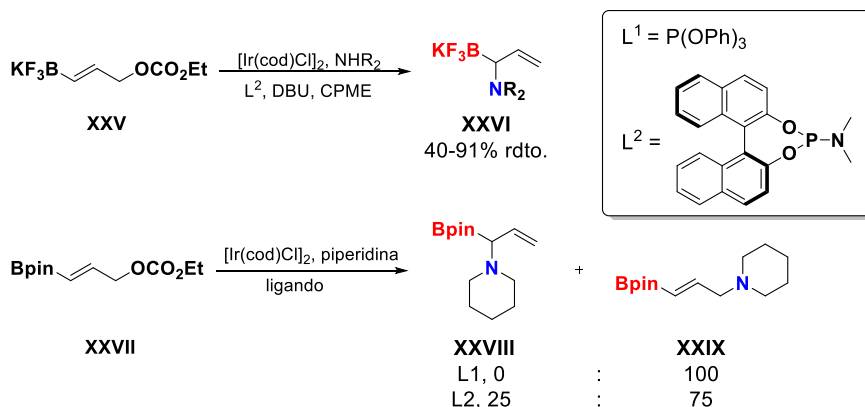
<sup>8</sup> Priestley, E. S.; De Lucca, I.; Ghavimi, B.; Erickson-Viitanen, S.; Decicco, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3199-3202.

<sup>9</sup> a) Smilović, I. G.; Casas-Arcé, E.; Roseblade, S. J.; Nettekoven, U.; Zanotti-Gerosa, A.; Kovačević, M.; Časar, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 1014–1018, b) Smilović, I. G.; Časar, Z. *Chim. Oggi*, **2013**, *31*, 20–25, c) Roseblade, S. J.; Smilović, I. G.; Časar, Z. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 2654–2660.



Esquema 5. Aproximación de Časar.

En 2011, Molander junto a Carboni y col.<sup>10</sup> publicaron la aminación alílica de ésteres alquénilborónicos catalizada por iridio usando el fosforamidito  $\text{L}^2$  como ligando. Observaron que si la reacción la llevaban a cabo a partir de los trifluoroboratos **XXV** obtenían los  $\alpha$ -aminoboronatos **XXVII** deseados como único producto de reacción; mientras que si partían de los productos con Bpin **XXVIII** obtenían mayoritariamente la amina alílica lineal **XXIX** (esquema 6).



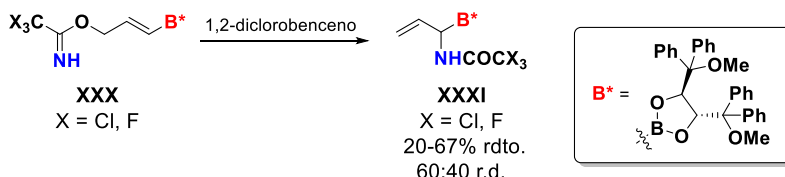
Esquema 6. Aproximación de Molander y Carboni.

Pietruszka y col.<sup>11</sup> en 2008, desarrollaron la transposición sigmatrópica [3,3] tipo Overman<sup>12</sup> de tricloro- y trifluoroacetimidatos **XXX** para dar lugar a

<sup>10</sup> Touchet, S.; Carreaux, F.; Molander, G. A.; Carboni, B.; Bouillon, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3391–3396.

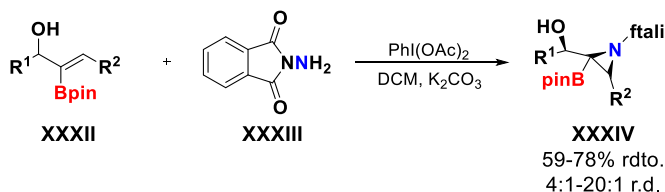
<sup>11</sup> Pietruszka, J.; Schöne, N.; Frey, W.; Grundl, L. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5178–5197.

derivados de α-aminoboronatos. La reacción necesitaba temperaturas altas, por lo que se obtuvieron los productos deseados **XXXI** como mezcla de diastereoisómeros 60:40 con rendimientos de bajos a moderados (esquema 7).



**Esquema 7.** Síntesis de α-aminoboronatos mediante transposición de Overman.

En 2011, Walsh y col.<sup>13</sup> publicaron la aziridinación diastereoselectiva de 2-Bpin alcoholes alílicos mediante el tratamiento de los alcoholes **XXXII** con *N*-aminoftalimida como fuente de nitrógeno, dando lugar a los α-aminoboronatos **XXXIV** con buenos rendimientos y relaciones diastereoisoméricas (esquema 8).



**Esquema 8.** Aziridinación diastereoselectiva de 2-Bpin alcoholes.

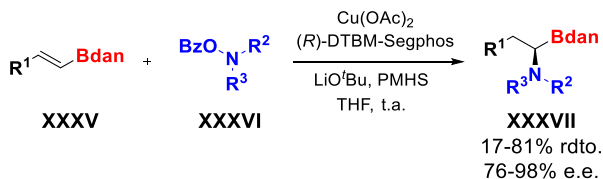
Finalmente, Miura y col.<sup>14</sup> realizaron la síntesis de este tipo de compuestos mediante hidroaminación enantioselectiva de alquenilboronatos catalizada por cobre usando fosfinas quirales como ligandos (esquema 9). De esta manera, a partir de los alquenilboronatos **XXXV** y las correspondientes aminas **XXXVI**, obtuvieron los α-aminoboronatos enantioenriquecidos **XXXVII**

<sup>12</sup> a) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 597-599.3 b) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901-2910.

<sup>13</sup> Hernández-Toribio, J.; Hussain, M. M.; Cheng, K.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6094-6097.

<sup>14</sup> Nishikawa, D.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15620-15623.

deseados con rendimientos de bajos a buenos y buenos excesos enantioméricos.



**Esquema 9.** Hidroaminación enantioselectiva de alquenilboronatos.

### 2.1.1.2. Síntesis mediante la formación del enlace carbono-boro

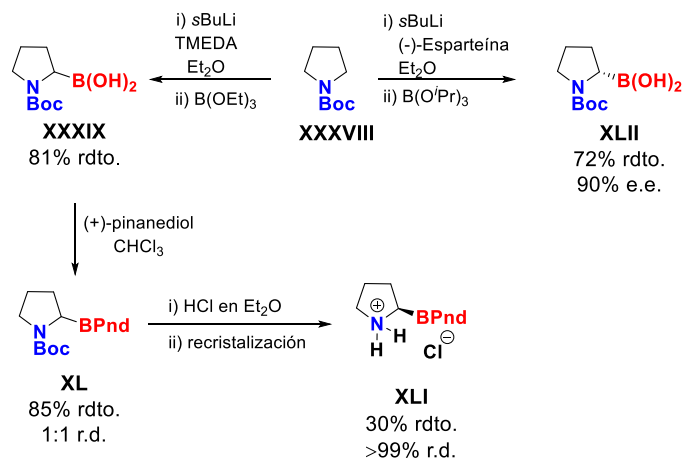
La síntesis de ácidos  $\alpha$ -aminoborónicos mediante la borilación de especies metaladas de  $\alpha$ -amina es escasa. Así Coutts,<sup>15</sup> Gibson,<sup>16</sup> Whiting<sup>17</sup> y Kelly y col.<sup>18</sup> desarrollaron independientemente la borilación de *N*-Boc-pirrolidinas mediante la litiación de éstas, que tras posterior tratamiento con un trialquilborato dio lugar a las correspondientes boroprolinas tanto racémicas como enantioenriquecidas dependiendo de las condiciones de reacción utilizadas (esquema 10). En el caso de la prolina racémica **XXXIX** mediante el tratamiento con (+)-Pinanediol se consiguió obtener la boroprolina **XL** como mezcla de diastereoisómeros 1:1, que tras recristalización proporcionó la boroprolina **XLI** con un excelente exceso diastereoisomérico.

<sup>15</sup> Coutts, S. J.; Kelly, T. A.; Snow, R. J.; Kennedy, C. A.; Barton, R. W.; Adams, J.; Krolkowski, D. A.; Freeman, D. M.; Campbell, S. J.; Ksiazek, J. F.; Bachovchin, W. W. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2087–2094.

<sup>16</sup> Gibson, F. S.; Singh, A. K.; Soumeillant, M. C.; Manchand, P. S.; Humora, M.; Kronenthal, D. R. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 814–816.

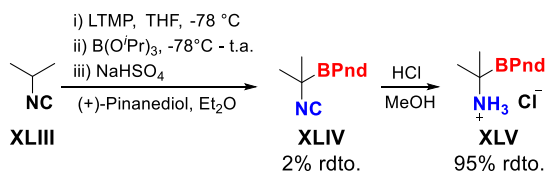
<sup>17</sup> Batsanov, A. S.; Grosjean, C.; Schütz, T.; Whiting, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6276–6279.

<sup>18</sup> Kelly, T. A.; Fuchs, V. U.; Perry, C. W.; Snow, R. J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1009–1016.



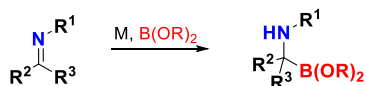
Esquema 10. Síntesis de α-boroprolinas.

En el año 2000, Priestly y Decicco<sup>19</sup> estudiaron una metodología para la preparación de α-aminoboronatos **XLV** (esquema 11) mediante la reacción entre isocianatos metalados y ésteres trialquilborónicos obteniendo el intermedio **XLIV** que tras tratamiento con ácido dio lugar al compuesto **XLV** con buen rendimiento.



Esquema 11. Aproximación de Priestly y Decicco.

En 2008 surgió la estrategia más utilizada para sintetizar estos compuestos, donde a partir de una imina por tratamiento con un éster borónico y catalizada por diferentes metales se obtenían los α-aminoboronatos (esquema 12).



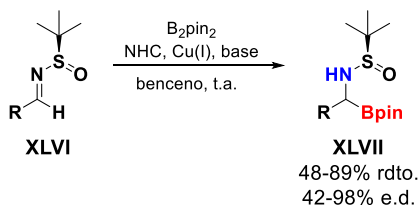
Esquema 12. Aproximación general para la síntesis de α-aminoboronatos.

<sup>19</sup> Priestley, E. S.; Decicco, C. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3095-3097.

En esta aproximación el esterocontrol de la reacción viene determinado por la presencia de un auxiliar quiral en la imina o bien por el empleo de un catalizador quiral.

- Catálisis con cobre

De esta manera Ellman y col.<sup>20</sup> en 2008 y Sun y col.<sup>21</sup> en 2013 desarrollaron la síntesis diastereoselectiva de  $\alpha$ -aminoboronatos a partir de iminas **XLVI** que contenían un sulfóxido como auxiliar quiral obteniendo los compuestos **XLVII** con rendimientos de moderados a buenos y con excesos diastereoméricos de moderado a excelentes (esquema 13).



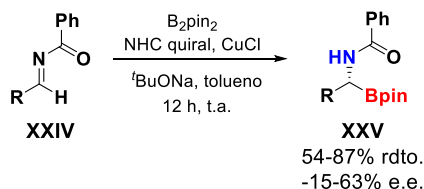
**Esquema 13.** Aproximación de Ellman y Sun y col.

Ya en el 2013, Lin y col.<sup>22</sup> publicaron la síntesis enantioselectiva de aminoboronatos mediante una borilación enantioselectiva catalizada por cobre de iminas **XLVIII** mediante la generación *in situ* de un complejo quiral NHC-Cu dando lugar a los  $\alpha$ -aminoboronatos **XLIX** deseados con rendimientos de moderados a buenos y con excesos enantioméricos de bajos a moderados (esquema 14).

<sup>20</sup> Beenen, M. A.; An, C.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6910-6911.

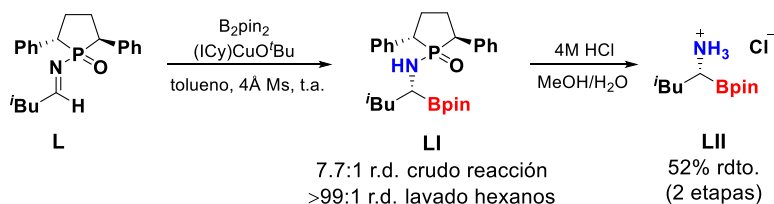
<sup>21</sup> Wen, K.; Wang, H.; Chen, J.; Zhang, H.; Cui, X.; Wei, C.; Fan, E.; Sun, Z. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3405-3409.

<sup>22</sup> Zhang, S.-S.; Zhao, Y.-S.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *Synlett* **2013**, *24*, 437-442.



Esquema 14. Aproximación de Lin catalizada por cobre.

Un año más tarde, en 2014, Li y col.<sup>23</sup> estudiaron la borilación asimétrica de iminas **L** que contenían un grupo *N*-fosfinilo como auxiliar quiral obteniendo el producto deseado **LI** con una excelente relación diastereomérica tras lavar el crudo de reacción con hexano. A continuación, tras la desprotección de **LI** en medio ácido se obtuvo la sal **LII** con un rendimiento moderado tras dos etapas de reacción (esquema 15).



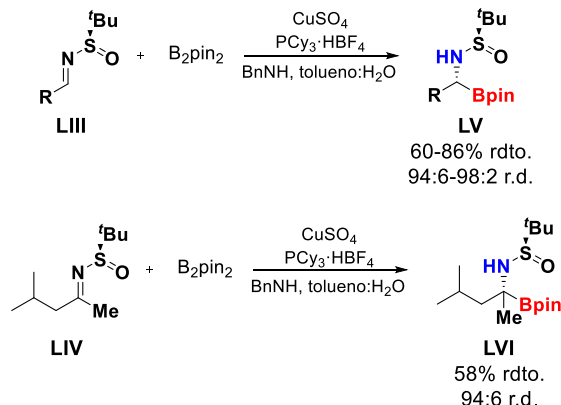
Esquema 15. Aproximación de Li y col.

En este mismo año, Ellman y col.<sup>24</sup> desarrollaron un sistema catalítico de cobre (II) estable al oxígeno y a la humedad. La reacción se lleva a cabo a partir de sulfiniliminas **LIII** y cetiminas **LIV** utilizando como sistema catalítico  $\text{CuSO}_4/\text{PCy}_3\text{HBF}_4$  obteniendo los productos deseados **LV** y **LVI** con buenos rendimientos y buenas relaciones diastereoméricas (esquema 16).

<sup>23</sup> Xie, J.-B.; Luo, J.; Winn, T. R.; Cordes, D. B.; Li, G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 746–751

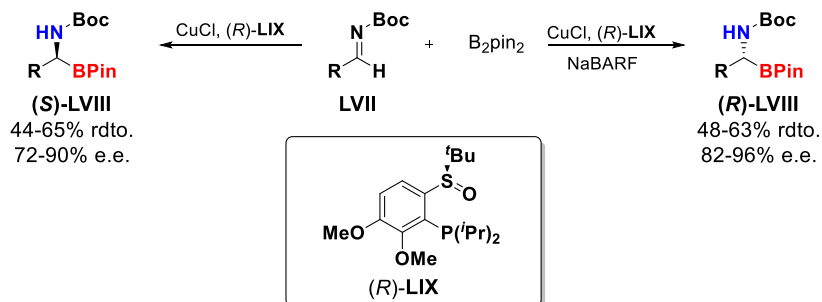
<sup>24</sup> Buesking, A. W.; Bacauanu, V.; Cai, I.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3671–3677.





Esquema 16. Aproximación de Ellman y col. con Cu (II).

Finalmente, en 2015 Liao y col.<sup>25</sup> llevaron a cabo la borilación enantiodivergente catalizada por cobre de *N*-Boc iminas **XXXIII** usando la sulfoxialquilfosfina quiral **XXXIV** como ligando. Dependiendo de si añadían aditivo (NaBARF) o no, fueron capaces de obtener un enantiómero u otro (esquema 17). Así, cuando la reacción realizaba sin aditivos obtenían los (*S*)-productos **XXXV** con rendimientos moderados y excesos enantioméricos de moderados a buenos; mientras que si empleada NaBARF como aditivo obtenían los (*R*)-productos **XXXVI** con rendimientos moderados y buenos excesos enantioméricos.

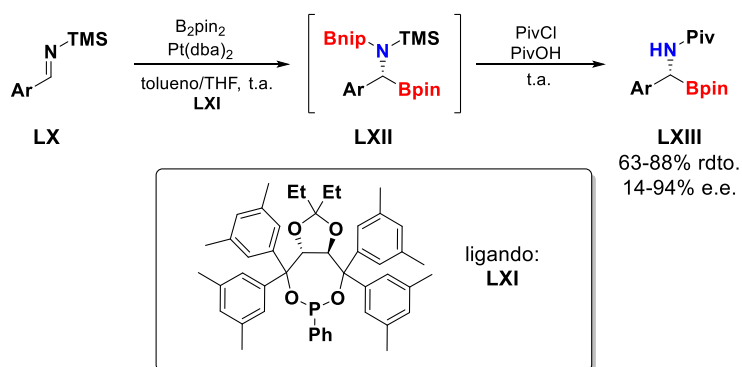


Esquema 17. Aproximación de Liao y col.

<sup>25</sup> Wang, D.; Cao, P.; Wang, B.; Jia, T.; Lou, Y.; Wang, M.; Liao, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2420-2423.

- Catálisis con platino

Siguiendo esta aproximación, utilizando platino sólo se conoce el trabajo realizado por Morken y Hong<sup>26</sup> en el que publicaron la diboración *in situ* de sililiminas **LX** con B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> catalizada por platino empleando el ligando quiral **LXI** dando lugar a los compuestos **LXII**. Posteriormente estos intermedios se acilaron obteniéndose los α-aminoboronatos **LXIII** deseados con rendimientos buenos y excesos enantioméricos de bajos a excelentes (esquema 18).



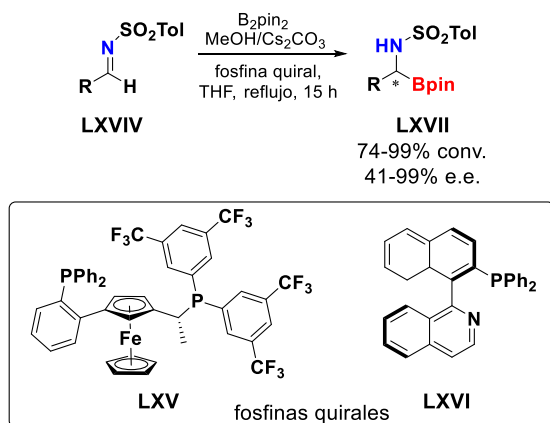
Esquema 18. Aproximación de Morken y Hong.

- Sin metales de transición

Respecto a esta aproximación, Fernández y col.<sup>27</sup> llevaron a cabo la primera síntesis enantioselectiva de ésteres α-aminoborónicos sin metales mediante la adición de un boro nucleófilo, formado mediante activación B-B del B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> con exceso de metanol y una cantidad catalítica de base, a *N*-tosiliminas **LXIV** en presencia de fosfinas quirales (**LXV** y **LXVI**) obteniendo los productos deseados **LXVII** con conversiones de buenas a excelentes y excesos enantioméricos de bajos a excelentes (esquema 19).

<sup>26</sup> Hong, K.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9252–9254.

<sup>27</sup> Solé, C.; Gulyás, H.; Fernández, E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3769–3771.

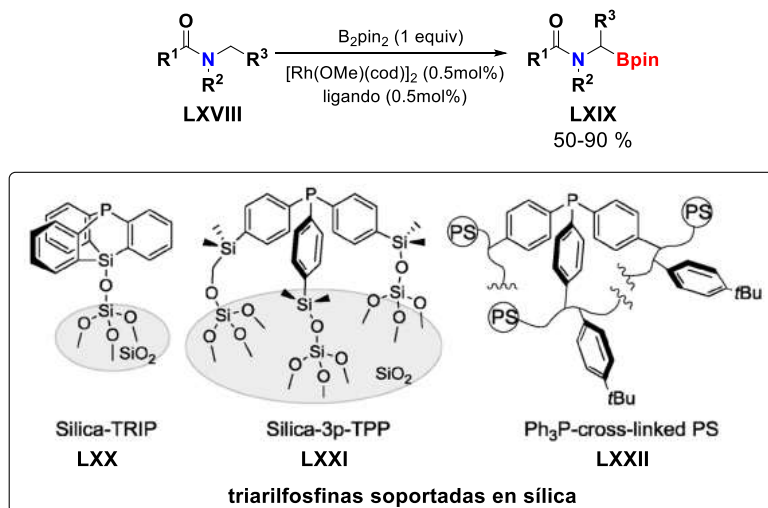


Esquema 19. Aproximación de Fernández.

Además de esta aproximación en la que a partir de una imina por tratamiento con un éster borónico y catalizada por diferentes metales se obtenían los α-aminoboronatos, en los últimos años se han desarrollado otras metodologías para poder sintetizar este tipo de compuestos.

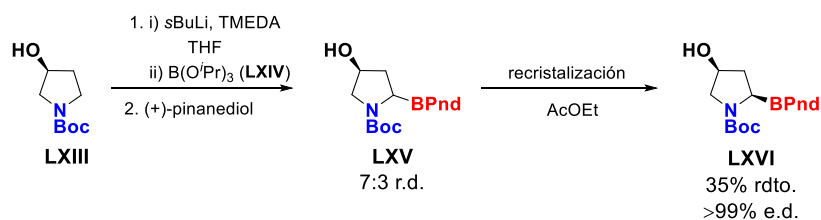
En 2012, Sawamura y col.<sup>28</sup> desarrollaron la borilación catalizada por rodio de un C (sp<sup>3</sup>) adyacente al nitrógeno con triarilfosfinas soportadas en silica obteniendo así los α-aminoboronatos **LXIX** deseados con buenos rendimientos (esquema 20).

<sup>28</sup> a) Kawamorita, S.; Miyazaki, T.; Iwai, T.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12924–12927, b) Iwai, T.; Harada, T.; Hara, K.; Sawamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12322–12326, c) Iwai, T.; Murakami, R.; Harada, T.; Kawamorita, S.; Sawamura, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1563–1570.



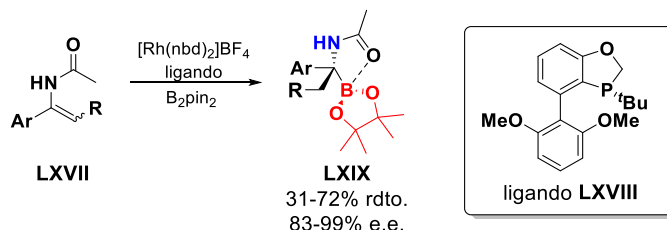
Esquema 20. Aproximación de Sawamura.

En 2012, Lai y col.<sup>29</sup> describieron la síntesis del isómero *cis* de la 4-hidroxilboroprolina **LXVI** para el diseño de inhibidores de dipeptidil peptidasa IV para el tratamiento de la diabetes tipo II (esquema 21). Para ello, llevaron a cabo la litiación del pirrolidinol **LXIII**, que por posterior tratamiento con el trialquilborato **LXIV** obtuvo una mezcla de diastereoisómeros 7:3 que tras una recristalización consiguió el isómero *cis* (**LXVI**) con un excelente exceso diastereomérico y un rendimiento moderado.


 Esquema 21. Síntesis del isómero *cis* de la 4-hidroxilboroprolina **LXVI**.

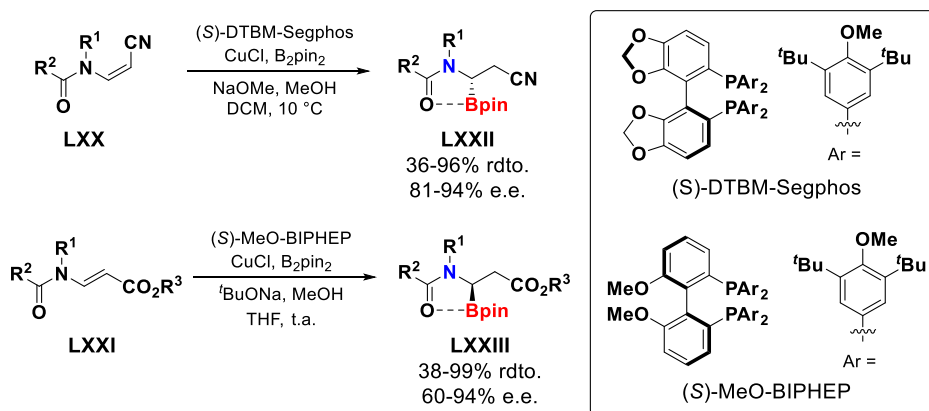
<sup>29</sup> Wu, W.; Liu, Y.; Milo Jr., L. J.; Shu, Y.; Zhao, P.; Li, Y.; Woznica, I.; Yu, G.; Sanford, D. G.; Zhou, Y.; Poplawski, S. E.; Connolly, B. A.; Sudmeier, J. L.; Bachovchin, W. W.; Lai, J. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 5536–5540.

Más recientemente, Tang y col.<sup>30</sup> estudiaron la hidroboración de enamidas **LXVII** catalizada por rodio usando el ligando quiral **LXVIII**, obteniendo los compuestos **LXIX** con rendimientos de moderados a buenos y buenos excesos enantioméricos (esquema 22). El regiocontrol de la reacción viene dado por la presencia del grupo carbonilo presente en la enamidas de partida.



Esquema 22. Aproximación de Tang y col.

Mientras finalizábamos los resultados de este capítulo, Xu y col.<sup>31</sup> publicaron la hidroboración asimétrica catalizada por cobre de  $\beta$ -amidoacrilonitrilos **LXX** y ésteres  $\beta$ -amidoacrilatos **LXXI** dando lugar a los  $\alpha$ -aminoboronatos enantioenriquecidos **LXXII** y **LXXIII** respectivamente con buenos rendimientos y buenos excesos enantioméricos (esquema 23).

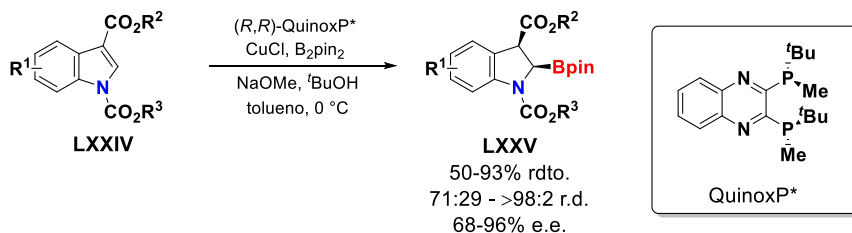


Esquema 23. Aproximación de Xu y col.

<sup>30</sup> Hu, N.; Zhao, G.; Zhang, Y.; Liu, X.; Li, G.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6746–6749.

<sup>31</sup> Chen, L.; Zou, X.; Zhao, H.; Xu, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3676–3679.

Este último año, este mismo grupo de investigación<sup>32</sup> ha desarrollado la síntesis de  $\alpha$ -aminoboronatos cíclicos quirales mediante la borilación asimétrica catalizada por cobre de indoles (esquema 24) obteniendo los compuestos **LXXV** deseados con buenos rendimientos, relaciones diastereoisoméricas y excesos enantioméricos utilizando QuinoxP\* como ligando quiral.



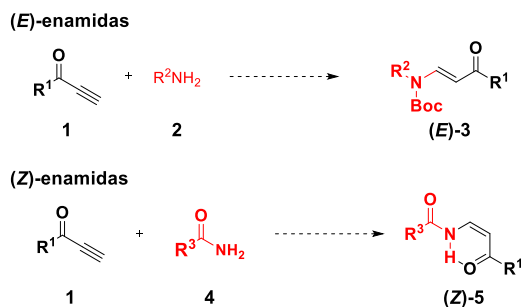
**Esquema 24.** Borilación asimétrica desaromativa catalizada por cobre de indoles.

<sup>32</sup> Chen, L.; Shen, J.-J.; Gao, Q.; Xu, S. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5855-5859.

## 2.2. Objetivos

Con los antecedentes mencionados anteriormente, en este capítulo nos proponemos llevar a cabo los siguientes objetivos:

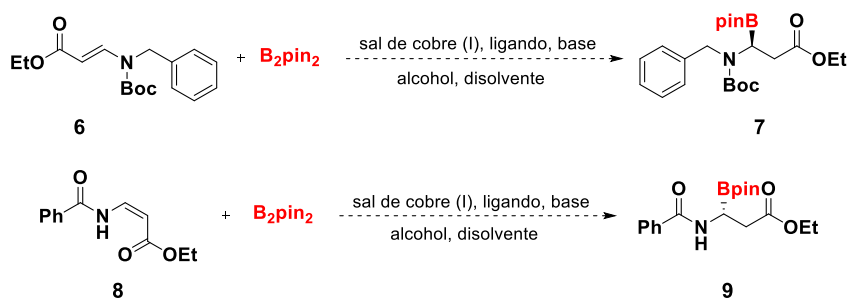
- 1) Sintetizar una serie de (*E*)-enamidas **3** y (*Z*)-enamidas **5** para poder realizar el estudio completo de la reacción de borilación catalizada con cobre, con diferentes sustituyentes en ambos casos (esquema 25).



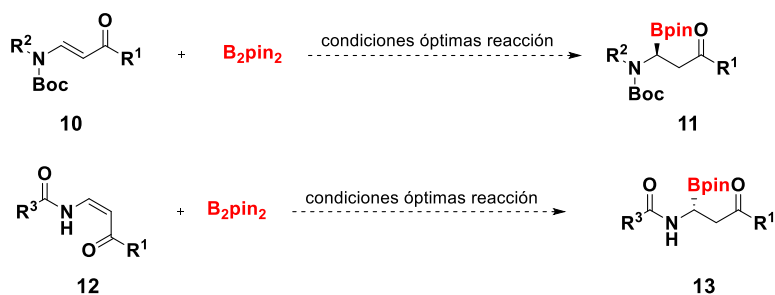
Esquema 25. Síntesis de (*E*)-enamidas **3** y (*Z*)-enamidas **5**.

- 2) Llevar a cabo el estudio de borilación catalizada por cobre de las (*E*)-enaminas **3** y las (*Z*)-enamidas **5** sintetizadas y determinar las condiciones óptimas así como el alcance de esta reacción (esquema 26).

### Optimización

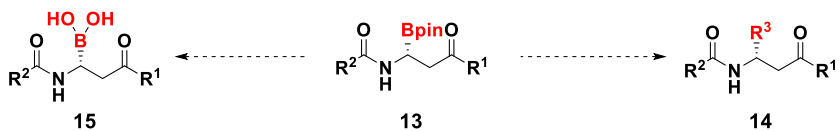


Alcance de la reacción



Esquema 26. Estudio de reacción de borilación.

- 3) Evaluar la versatilidad del enlace C-B del compuesto **13** con el objetivo de poder obtener moléculas más complejas mediante reacciones de derivatización del enlace C-B.



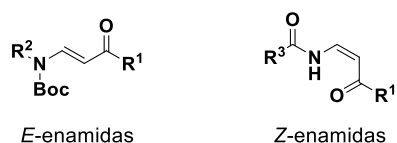
Esquema 27. Estudio de la versatilidad del compuesto **13**.



## 2.3. Resultados y discusión

### 2.3.1. Síntesis de los materiales de partida

A continuación se va a describir la síntesis de las *E*-enamidas y las *Z*-enamidas utilizadas para llevar a cabo la reacción de borilación (esquema 28).

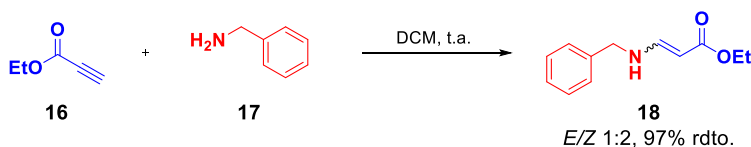


**Esquema 28.** *E*-enamidas y *Z*-enamidas.

#### 2.3.1.1. Síntesis de las (*E*)-enamidas 6, 40-50, 52-53

Empezamos el estudio con la síntesis de la (*E*)-enamida **6** que contiene un grupo bencilo como sustituyente de la amina. Se sintetizó en 2 etapas independientes:

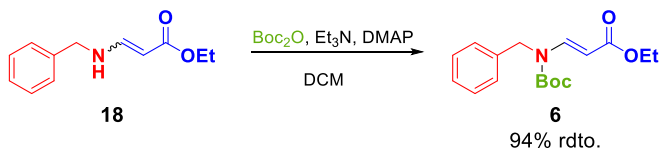
- 1) Reacción de aza-Michael para dar lugar a la enamina libre como una mezcla de isómeros *E/Z* 1:2, siendo mayor el isómero *Z* debido a la estabilidad del compuesto dada por los enlaces de hidrógeno formados entre el hidrógeno de la amina y el oxígeno del carbonilo, con excelente rendimiento.



**Esquema 29.** Síntesis de la enamina libre **18**.

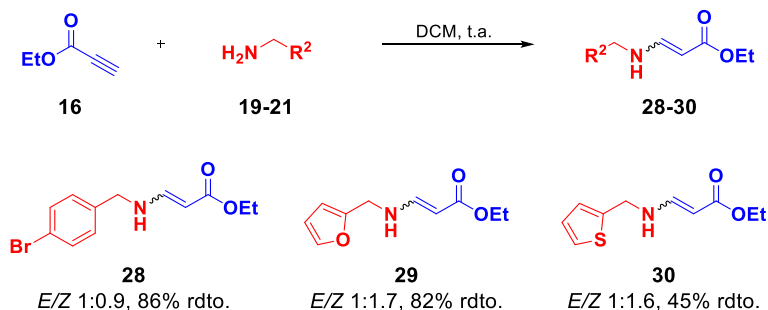
- 2) Protección de la enamina con anhídrido de Boc, trietil amina y DMAP obteniendo como producto de protección el isómero *E* con excelente rendimiento. En este caso se obtiene únicamente el isómero *E* debido a que en la reacción se produce una isomerización del isómero *Z* al *E*.

Este resultado se ha observado por resonancia magnética nuclear de protón y carbono.



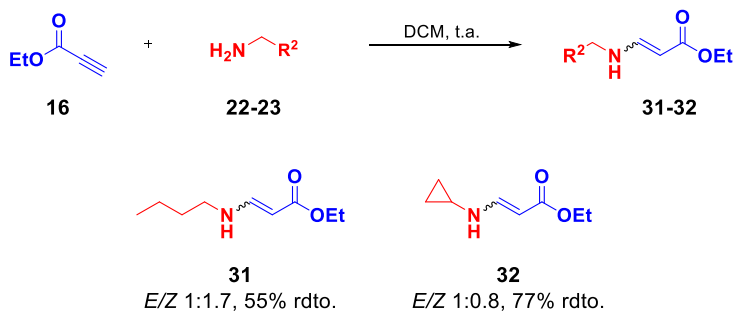
**Esquema 30.** Síntesis de la enamida **6**.

Con este procedimiento se lograron sintetizar las enaminas libres **28-36** con éxito a partir del propiolato **16** y diferentes aminas **19-27** para poder obtener los productos con diferentes sustituyentes en la amina. De esta manera, se obtuvo la enamina **28** con un sustituyente *para*-bromo en el anillo bencílico de la amina **19** con un rendimiento moderado. En el caso de utilizar aminas heterocíclicas **20-21**, las correspondientes enaminas **29-30** con rendimientos de moderados a buenos.



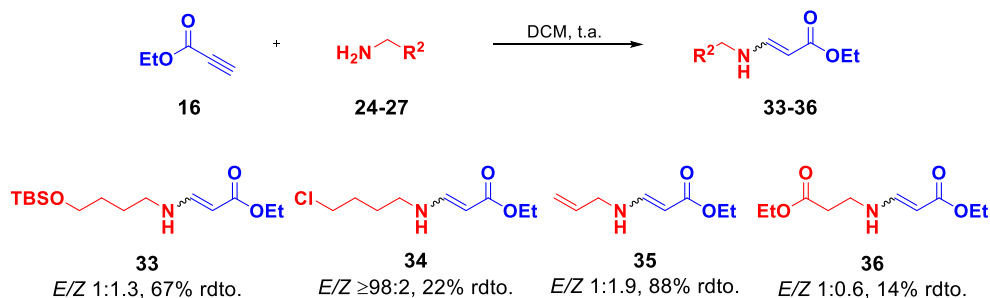
**Esquema 31.** Síntesis de las enaminas **28-30**.

A la hora de emplear aminas con sustituyentes alquílicos **22-23**, se obtuvieron las enaminas libres **31-32** con rendimientos moderados y buenos.



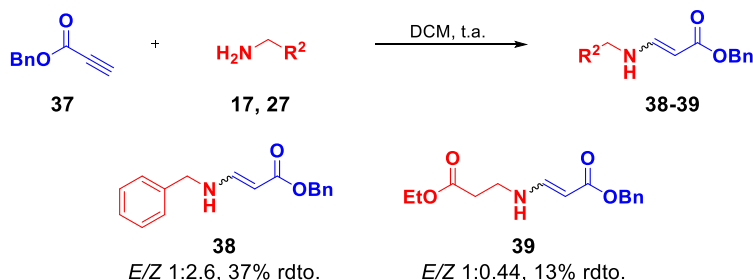
**Esquema 32.** Síntesis de enaminas alquílicas.

A continuación, se decidió sintetizar las enaminas **33-36** con distintos grupos funcionales en el sustituyente unido al nitrógeno. Así, se utilizaron aminas con un alcohol protegido **24**, un átomo de cloro en la cadena alquílica **25**, la alil amina **26** o un grupo éster **27**. Las correspondientes enaminas se obtuvieron con rendimientos entre bajos y buenos.

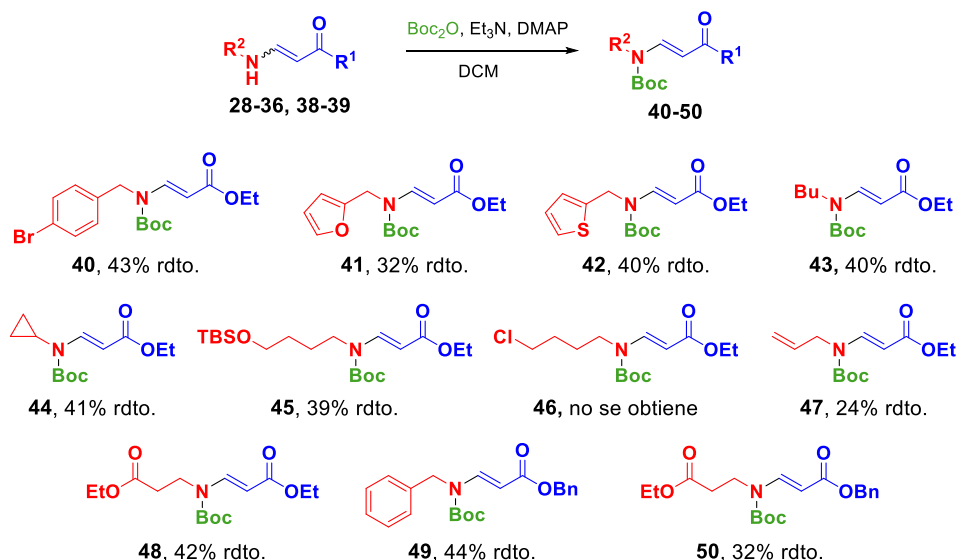


**Esquema 33.** Síntesis de enaminas con grupos funcionales en la cadena alquílica.

Finalmente, se decidió sintetizar las enaminas **38-39** las cuales contenían un grupo bencilo en lugar del etilo proveniente del éster, y con diferentes sustituyentes también en la parte de la amina. Así, estas enaminas se obtuvieron con rendimientos bajos.


 Esquema 34. Síntesis de las enaminas **38** y **39**

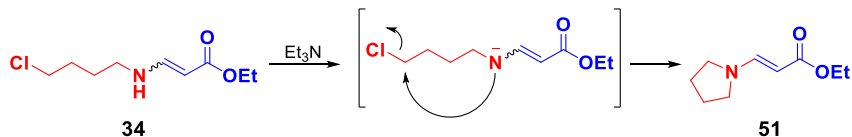
Una vez sintetizadas las enaminas libres **28-36** y **38-39** a través de la correspondiente reacción de aza-Michael, se procedió a llevar a cabo la protección siguiendo la misma metodología empleada para la síntesis de la enamida **6**. De este modo, se obtuvieron las enamidas protegidas **40-50** con éxito con rendimientos moderados ya que sólo se protegía el isómero *E* quedando el isómero *Z* sin reaccionar.



Esquema 35. Protección de las enaminas.

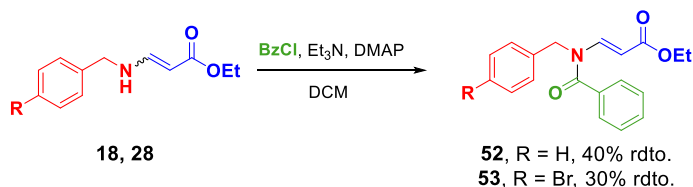
En el caso de llevar a cabo la protección de la enamina **34** para obtener la enamida **46**, se observó que el producto que se obtenía era el compuesto proveniente de la ciclación entre la amina y el carbono en α al cloro dando

lugar al compuesto **51** debido a que la reacción de ciclación es más rápida que la de protección.



Esquema 36. Ciclación de la enamina **34**.

También se sintetizaron las enamidas **52** y **53**, las cuales tenían como grupo protector un grupo benzoílo. Ambas enamidas se prepararon a partir de la enamina **18** y **28**, respectivamente, mediante tratamiento con cloruro de benzoílo y trietil amina como base obteniendo las enamidas deseadas con rendimientos moderados.

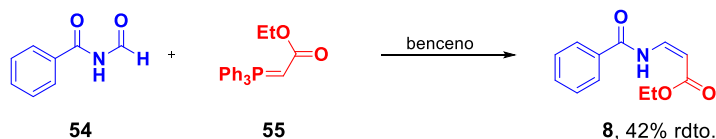


Esquema 37. Protección de enaminas con cloruro de benzoílo.

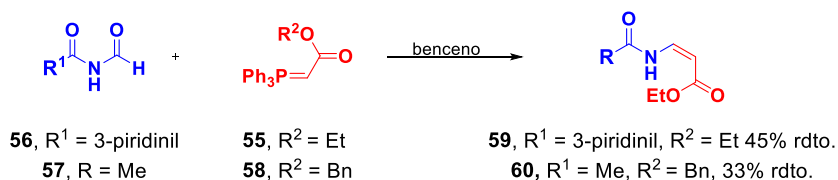
### 2.3.1.2. Síntesis de las (Z)-enamidas **8,65, 66, 72-81**

En el caso de las enamidas **8, 59** y **60** se sintetizaran mediante una reacción de Wittig, mientras que las enamidas **77-86** se sintetizaran mediante una reacción de aza-Michael catalizada por paladio según está descrito en la bibliografía.

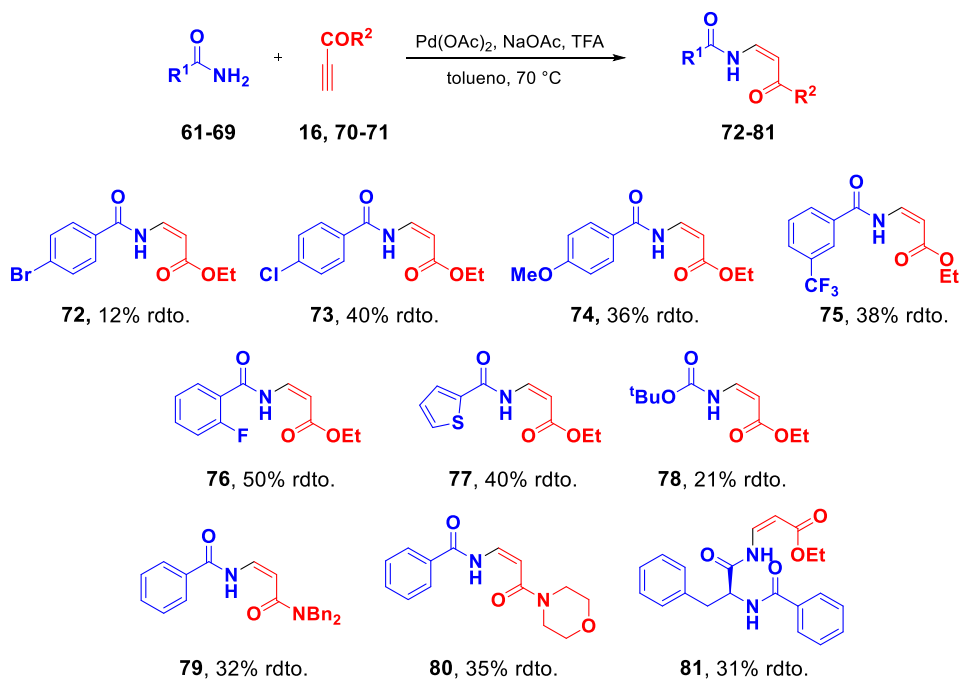
En el caso de las (Z)-enamidas se eligió como sustrato modelo la enamida **8**, la cual se sintetizó mediante una reacción de wittig. Con este método se obtienen los dos isómeros, los cuales se pueden separar por cromatografía flash en columna debido a las diferentes interacciones de tipo enlaces de hidrógeno que sufren en una disposición u otra. Así, empleando el aldehído **54** y el fosfonato **55** se obtuvo la enamida **8** con un rendimiento moderado.

Esquema 38. Síntesis de la (Z)-enamida **8**.

De la misma manera, a partir de los correspondientes aldehídos **56** y **57** se pudieron sintetizar las enamidas **59** y **60** respectivamente con rendimientos moderados.

Esquema 39. Síntesis de las (Z)-enamidas **59** y **60**.

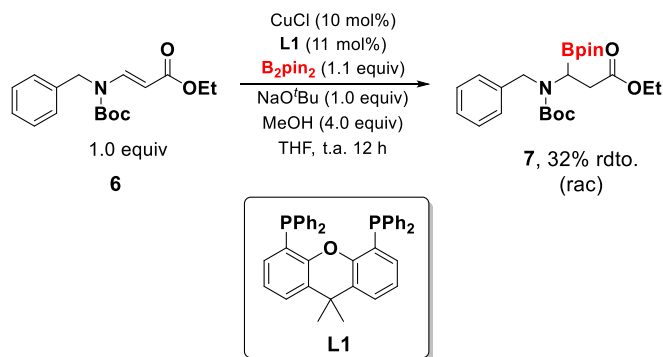
En el caso de las enamidas **72-81**, se sintetizaron mediante una reacción de aza-Michael catalizada por paladio a partir del propiolato **16** y la correspondiente amida. Así, a partir de las amidas con sustituyentes electroattractores en las posiciones *para* (Br = **61**, Cl = **62**, OMe = **63**), *meta* (CF<sub>3</sub> = **64**) y *orto* (F = **65**) se obtuvieron las correspondientes enamidas con rendimientos moderados. Al realizar la síntesis a partir de la 2-tiofenilamida **66** se obtuvo la enamida deseada con rendimiento moderado. Cuando se utilizó la *N*-Boc amida **67**, se obtuvo la enamida **78** correspondiente con un bajo rendimiento. Mediante el uso de la benzamida **68** y los correspondientes propiolatos **70** y **71** se obtuvieron las enamidas **79** y **80** deseadas con rendimientos moderados. Finalmente, a partir del propiolato **16** y del péptido **69** se obtuvo la enamida **81** deseada con un rendimiento moderado.

Esquema 40. Síntesis de las (Z)-enamidas **72-81**.

### 2.3.2. Estudio de la borilación catalizada por cobre

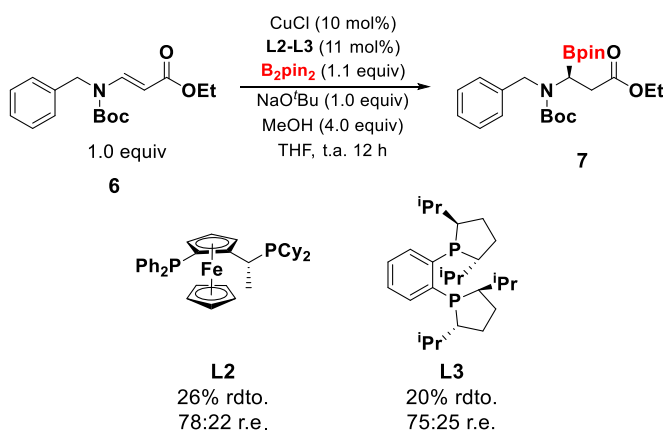
#### 2.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción: (E)-enamidas

Una vez sintetizadas las enaminas, comenzamos con la búsqueda de las condiciones óptimas de la reacción de borilación. Para ello, escogimos como sustrato modelo la enamina **6**,  $\text{B}_2\text{pin}_2$  como fuente de boro,  $\text{CuCl}$  como fuente de cobre, Xantphos **L1** como ligando, *tert*-butóxidosódico como base y metanol como fuente de protones y regenerador de la especie catalíticamente activa. Dichas condiciones, fueron escogidas como iniciales para ver si la reacción tenía lugar ya que son condiciones típicas de borilación y se han empleado con anterioridad en nuestro grupo de investigación. Así, empleando estas condiciones de reacción obtuvimos el producto de borilación deseado **7** con un rendimiento moderado (esquema 41).



Esquema 41. Reacción de borilación racémica.

Habiendo visto que la borilación catalizada por cobre de las enaminas tuvo lugar, decidimos abordar la versión asimétrica utilizando diferentes fosfinas quirales. En primer lugar decidimos estudiar ligandos con quiralidad planar tipo ferroceno (**L2**) o ligandos tipo fosfina con quiralidad central en el átomo de carbono (**L3**), en donde se obtuvo el producto deseado **7** con rendimientos bajos y enantioselectividades moderadas en ambos casos (Esquema 41).

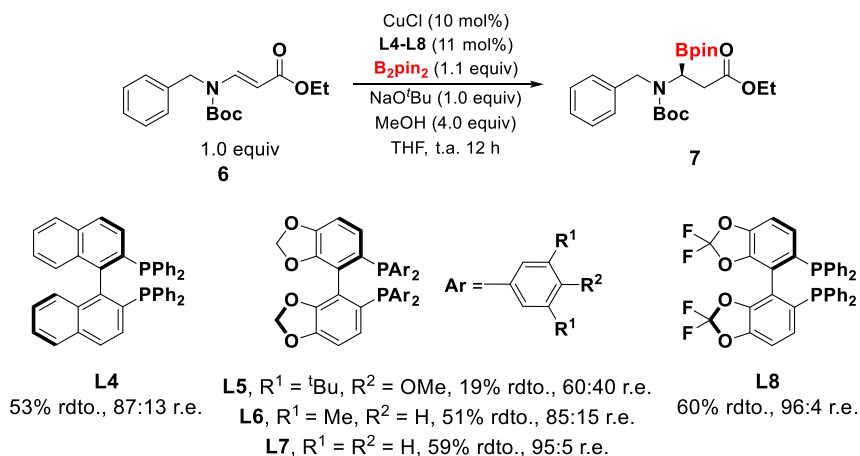


Esquema 42. Optimización de ligandos. Empleo de fosfina ferrocénica y fosfina con quiralidad central.

Finalmente, decidimos emplear fosfinas con quiralidad axial (esquema 42). Utilizando el ligando derivado del binaftilo (*R*)-Binap **L4**, se observó el producto **7** con un rendimiento y enantioselectividad moderada, 53% y 75% respectivamente. Con este resultado, se probaron diferentes derivados de (*R*)-Segphos (**L5-L8**). Utilizando el ligando (*R*)-DTBM-Segphos (**L5**), se obtuvo el

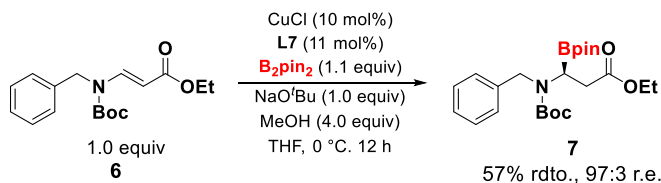


producto con un rendimiento y enantioselectividad baja. Al emplear un ligando similar (**L6**), pero menos voluminoso se observó que tanto el rendimiento como la enantioselectividad mejoraron. Por último, a la hora de emplear los ligandos (*R*)-Segphos (**L7**) y (*R*)-difluorophos (**L8**), se observaron rendimientos moderados y altas enantioselectividades en ambos casos. Debido a que los resultados entre ambos ligandos son prácticamente iguales decidimos emplear el ligando (*R*)-Segphos (**L7**) como ligando en la reacción de borilación catalizada por cobre ya que es más económico.



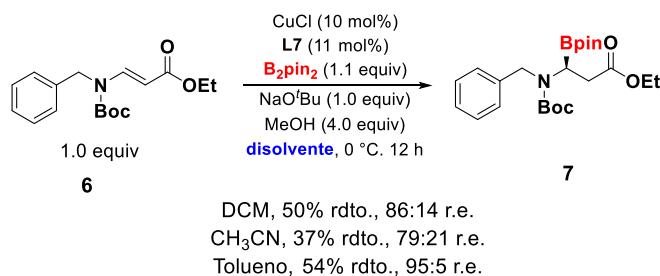
**Esquema 43.** Optimización de ligandos. Empleo de fosfinas con quiralidad axial.

A continuación, estudiamos la reacción bajando la temperatura para ver si se podía mejorar el exceso enantiomérico. De esta manera, llevando la reacción a 0 °C, se obtuvo el producto **7** con un 57% de rendimiento y un 94% de exceso enantiomérico (esquema 44).



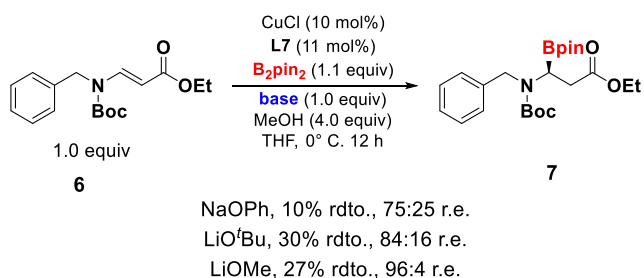
**Esquema 44.** Reacción de borilación a 0 °C.

Una vez obtenido el ligando quiral óptimo para la borilación asimétrica, procedimos a estudiar si el rendimiento y la enantioselectividad se veían afectados por el disolvente. Se observó que con el empleo de DCM y acetonitrilo, los rendimientos y las enantioselectividades disminuían, mientras que con el empleo de tolueno el rendimiento era más bajo y la enantioselectividad no variaban (esquema 45).



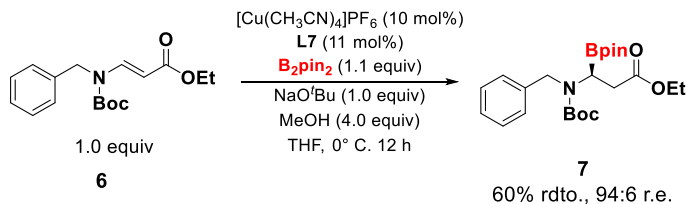
**Esquema 45.** Estudio de la reacción de borilación con diferentes disolventes.

También estudiamos el efecto de la base, así se observó que con el empleo de NaOPh y LiO<sup>t</sup>Bu los rendimientos y las enantioselectividades eran bajos y moderados respectivamente. En cambio, con el empleo del LiOMe se obtenía el producto **7** con un rendimiento bajo y una enantioselectividad similar a la óptima.



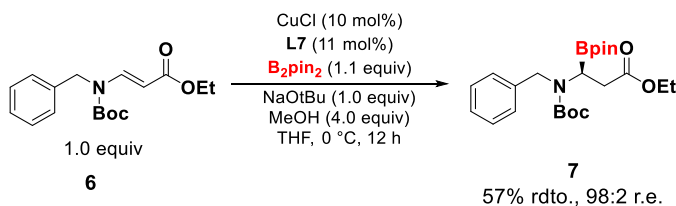
**Esquema 46.** Estudio de la reacción de borilación con diferentes bases.

Finalmente, estudiamos como podía afectar el empleo de otras fuentes de cobre. Se observó que con el empleo de [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> el rendimiento era similar pero la enantioselectividad disminuía (esquema 47).



**Esquema 47.** Estudio de la reacción de borilación con  $[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$ .

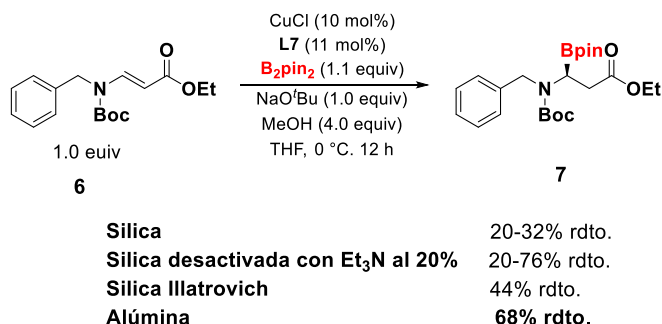
Tras el estudio realizado anteriormente, pudimos concluir que los mejores resultados los obteníamos con el empleo de  $CuCl$  como fuente de cobre,  $NaOtBu$  como base, **L7** como ligando y THF como disolvente a 0 °C en 12 horas (esquema 48).



**Esquema 48.** Condiciones óptimas de reacción.

Para poder conseguir un resultado óptimo en cuanto al rendimiento se refiere, tuvimos que optimizar la purificación de los compuestos ya que obteníamos el compuesto deseado junto con pinacol y los resultados no eran reproducibles. Para ello, se llevó a cabo el estudio de diferentes fases estacionarias y móviles a la hora de realizar la columna cromatográfica (esquema 49). Así, cuando se empleaba gel de sílice en diferentes eluyentes el producto **7** se obtenía con rendimientos bajos comprendidos entre un 20-30%. A continuación, decidimos realizar la purificación con gel de sílice neutralizada previamente con  $Et_3N$  al 20%, obteniendo el producto deseado junto con pinacol con rendimientos entre un 20-76% debido a que no era reproducible. Después probamos con una gel de sílice básica (Illatrovich) donde se observó un rendimiento bajo. Finalmente, con el empleo de alúmina como fase estacionaria se consiguió aumentar el rendimiento, consiguiendo así unos

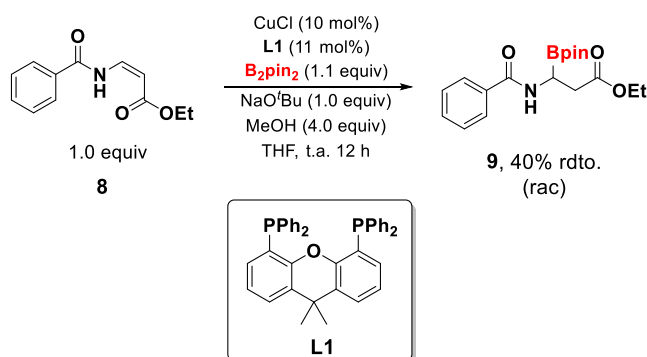
resultados superiores, lo que hizo decantarnos por este método de purificación.



Esquema 49. Optimización de la purificación.

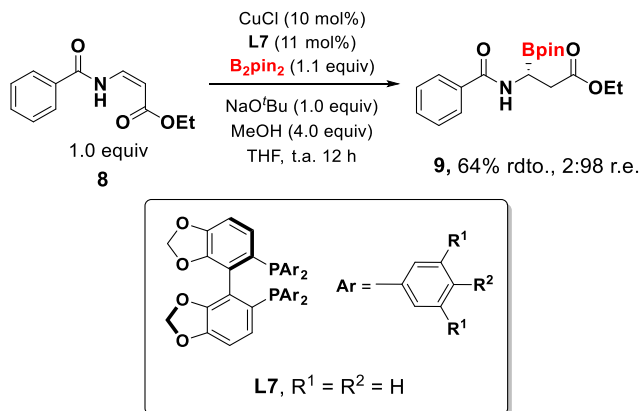
### 2.3.2.2. Optimización de las condiciones de reacción: (Z)-enamidas

Una vez sintetizadas las (Z)-enamidas, comenzamos con la búsqueda de las condiciones óptimas de la reacción de borilación. Para ello, escogimos como sustrato modelo la enamida **8**, B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> como fuente de boro, CuCl como fuente de cobre, Xantphos **L1** como ligando, *tert*-butóxidosódico como base y metanol como fuente de protones y regenerador de la especie catalíticamente activa. Empleando estas condiciones de reacción obtuvimos el producto de borilación deseado **9** con un rendimiento moderado (esquema 50).



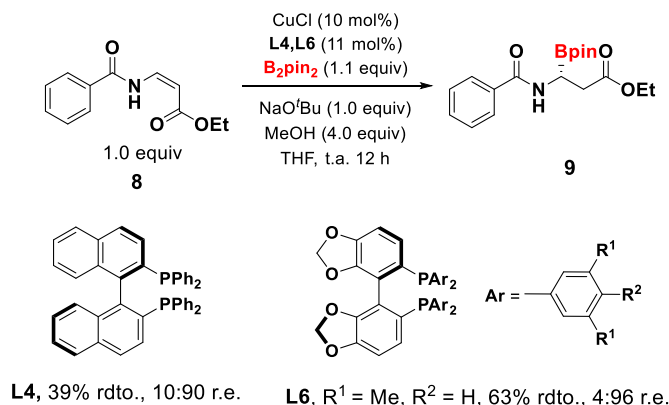
Esquema 50. Reacción de borilación racémica.

Con este dato positivo respecto a la reactividad, decidimos abordar la versión asimétrica usando las condiciones óptimas obtenidas para las *E*-enamidas. De esta manera, utilizando el ligando (*R*)-Segphos (**L7**) el compuesto **9** se obtuvo con un buen rendimiento y una alta relación enantiomérica (esquema 51).



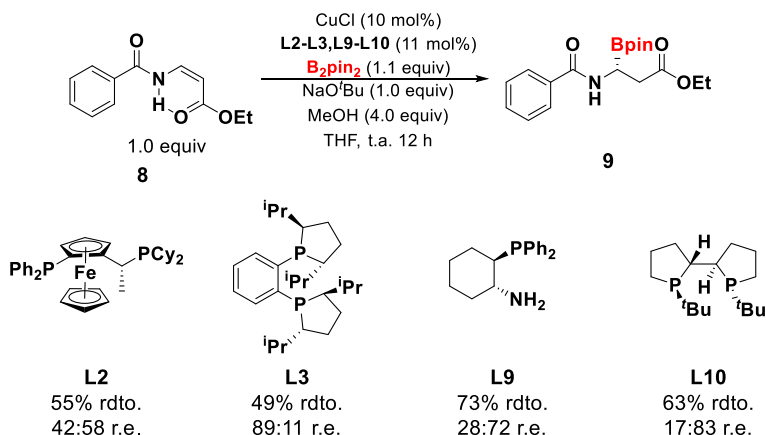
**Esquema 51.** Reacción de borilación en versión asimétrica.

Ante este resultado decidimos llevar a cabo un estudio con diferentes ligandos quirales con el fin de mejorar el resultado obtenido empleando el ligando **L7**. En primer lugar decidimos se emplearon fosfinas con quiralidad axial (esquema 52). Utilizando el ligando derivado del binaftilo (*R*)-Binap **L4**, se observó el producto **9** con un rendimiento moderado y una realción enantioselectiva alta. Utilizando el ligando (*R*)-DM-Segphos (**L6**) se obtuvo un rendimiento moderado y una enantioselectividad elevada, similar a lo obtenido con el uso del ligando (*R*)-Segphos (**L7**).



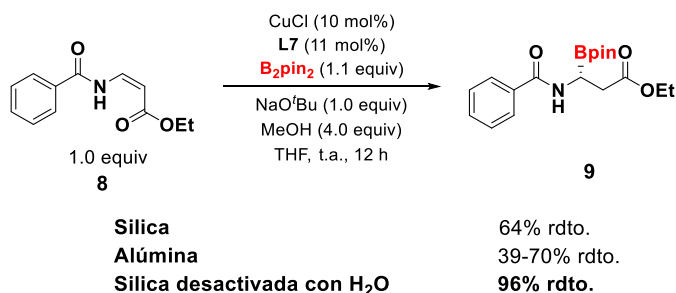
**Esquema 52.** Optimización de ligandos. Empleo de fosfinas con quiralidad axial.

A continuación, estudiamos ligandos bifuncionales *N,P* como el ligando **L9** con el que se observó un rendimiento alto y una relación enantiomérica moderada. También se llevó a cabo el estudio de la reacción con ligandos con quiralidad planar tipo ferroceno (**L2**) obteniendo el producto **9** con un buen rendimiento y una baja relación enantiomérica (Esquema 53). Finalmente, estudiamos ligandos de tipo fosfina con quiralidad central, tanto en el átomo de fósforo como en el átomo de carbono. El empleo del ligando **L10** dio el producto **9** con un rendimiento y una relación enantiomérica moderada. En el caso de emplear ligandos con quiralidad centrada en el átomo de carbono como el ligando **L3** se obtuvo un rendimiento moderado y una relación enantiomérica buena (esquema 53).



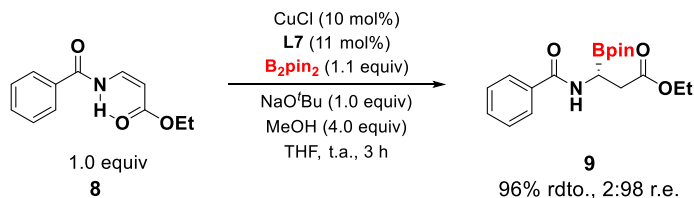
**Esquema 53.** Optimización ligando. Empleo de ligando bifuncional *N,P*, fosfina tipo ferrocénica y fosfinas con quiralidad central.

Al igual que con las (*E*)-enamidas, en este caso también tuvimos que optimizar la purificación de los productos. Esto fue necesario ya que estructuralmente en las (*Z*)-enamidas, el nitrógeno se encuentra libre haciéndolos más polares que los productos obtenidos a partir de las (*E*)-enamidas. Para ello, comenzamos empleando como fase estacionaria silica gel con diferentes eluyentes como fase móvil obteniendo el producto con rendimientos en torno al 50%. A continuación, empleamos alúmina y obteníamos en este caso el producto **9** deseado junto con el pinacol con rendimientos del 39-70% ya que no era reproducible este método de purificación. Finalmente, empleando gel de sílice desactivada con agua al 35% en peso se obtuvo el producto de borilación **9** con un rendimiento excelente del 96% (esquema 54), siendo este último método el elegido para llevar a cabo la purificación de los compuestos.



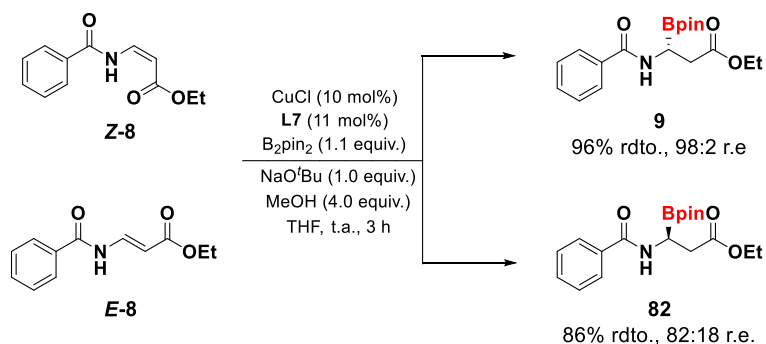
Esquema 54. Optimización de la purificación.

Finalmente, buscamos el tiempo de reacción óptimo, y obtuvimos el producto **9** con un rendimiento del 96% y una relación enantiomérica de 2:98 utilizando el ligando **L7** en tres horas (esquema 55).



Esquema 55. Condiciones óptimas de reacción.

Con las condiciones óptimas de reacción decidimos estudiar la reacción tanto con el isómero *cis* y el *trans* de la enamida modelo **8** (esquema 56). Bajo dichas condiciones se observó que el rendimiento y la relación enantiomérica del boronato proveniente de la enamida *E* eran inferiores al boronato proveniente de la enamida *Z* con estereoquímicas opuestas indicando que se trata de una reacción estereoespecífica.



Esquema 56. Reacción de borilación con la *E*-enamida y *Z*-enamida **8**.

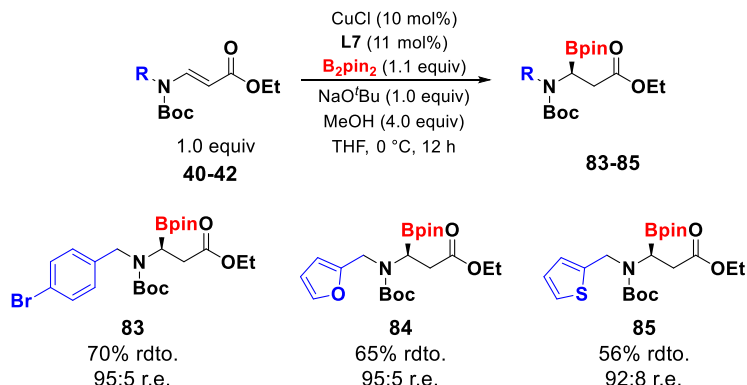
Teniendo las condiciones óptimas de reacción tanto para las (*E*)-enamidas como para las (*Z*)-enamidas, pasamos a estudiar el alcance de la reacción de ambas series de sustratos.

### 2.3.3. Estudio del alcance estructural de la reacción

#### 2.3.3.1. Alcance estructural de la reacción: (*E*)-enamidas

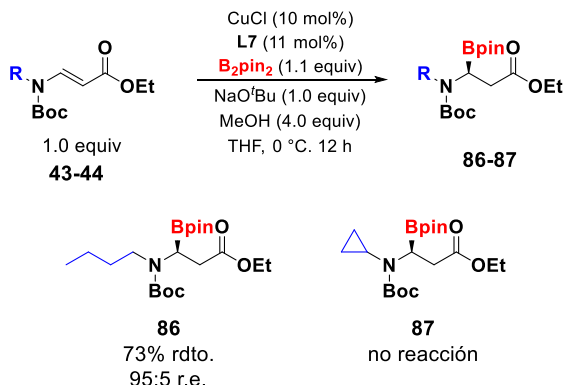
Una vez optimizada la reacción, estudiamos el alcance de la misma. Para ello, procedimos a utilizar los diferentes enaminas de partida sintetizados (sección 2.3.2.1). En primer, lugar comenzamos el estudio con la síntesis del aminoboronato **83** que contiene un sustituyente en posición *para* del anillo aromático de la amina, obteniéndose con un rendimiento del 70% y una relación enantiomérica de 95:5. Al utilizar las enamidas **41** y **42**, que contienen un grupo furil y un tiofenil en la amina respectivamente, se obtuvieron los correspondientes aminoboronatos **84** y **85** con rendimientos moderados y buenas relaciones enantioméricas.





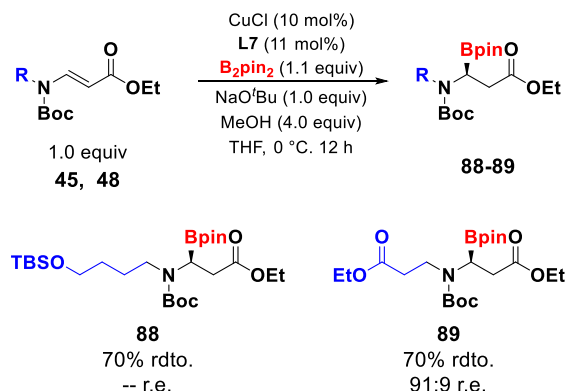
**Esquema 57.** Estudio del alcance de la reacción con sustituyente arílicos.

A continuación, procedimos a estudiar el alcance de la reacción con sustituyentes alquílicos en la amina. De esta manera, cuando se lleva a cabo la síntesis del aminoboronato **86** con un grupo butilo se obtuvo un 73% de rendimiento con una relación enantiomérica buena del 95:5. En el caso de realizar la reacción con la enamida **44** la reacción no tuvo lugar.



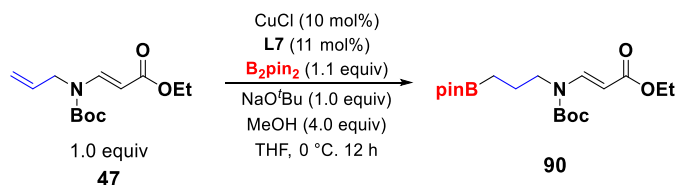
**Esquema 58.** Estudio de la reacción con enaminas alquílicas.

Posteriormente, estudiamos la reacción con diferentes grupos funcionales como sustituyente en la amina. Así, cuando se empleó la enamida **45** que contiene un alcohol protegido como TBS, se obtuvo el producto **88** con un 70% de rendimiento aunque el exceso enantiomérico no se pudo determinar ya que descomponía en HPLC. Cuando se llevó a cabo la reacción con la enamina **48** se obtuvo el aminoboronato deseado **89** con un rendimiento y enantioselectividad alta (esquema 59).



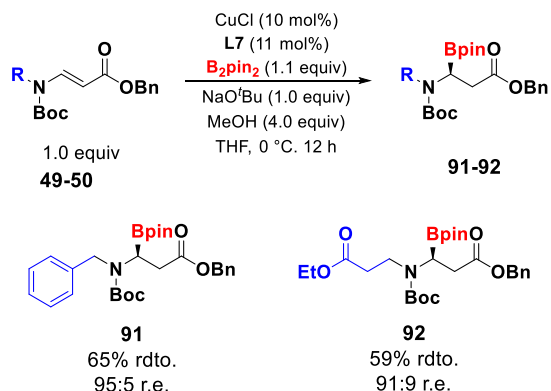
**Esquema 59.** Estudio de la reacción con enaminas con diferentes grupos funcionales.

Cuando se emplea la enamida **47**, que contiene un alilo como sustituyente de la amina en lugar de obtener el aminoboronato deseado se obtuvo el boronato **90** ya que el doble enlace alílico resultó ser más reactivo que el enamínico (esquema 60).



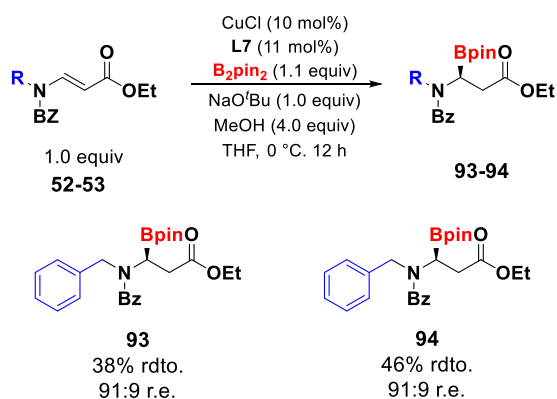
**Esquema 60.** Borilación de la enamida **60**.

A continuación, estudiamos la reacción de borilación utilizando la enamina con un bencilo en el grupo éster. Así, cuando se sintetizaron los aminoboronatos **91** y **92**, con un grupo bencilo y una cadena alquílica con un grupo éster en la parte de la amina respectivamente, se obtuvieron rendimientos moderados y enantioselectividades altas.



**Esquema 61.** Borilación de *E*-enamidas con un grupo éster bencílico.

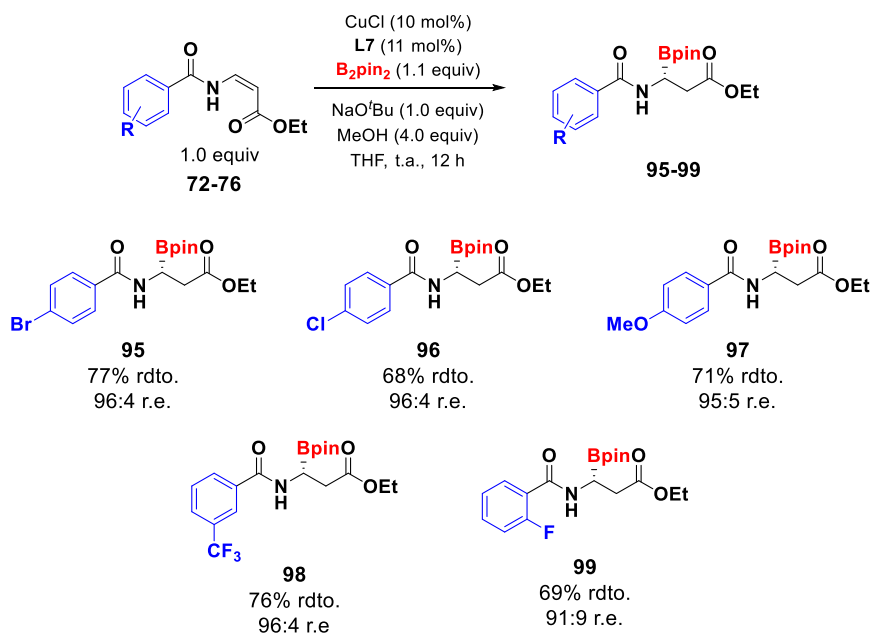
Finalmente, llevamos a cabo el estudio de la reacción con un grupo benzoílo como grupo protector de la amina en lugar del Boc. De esta manera, al emplear las enaminas **52** y **53** como sustratos de partida se obtuvieron los correspondientes aminoboronatos **93** y **94** con rendimientos bajos y enantioselectividades buenas, mostrando que el grupo benzoílo en el nitrógeno era menos eficiente tanto desde el punto de vista de rendimiento como de enantioselectividad (esquema 62).



**Esquema 62.** Borilación de benzoil enamidas.

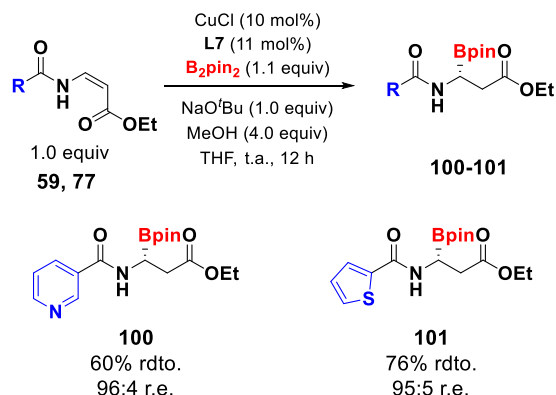
## 2.3.3.2. Alcance estructural de la reacción: (Z)-enamidas

Una vez optimizada la reacción, estudiamos el alcance de la misma. Para ello procedimos a utilizar las diferentes enamidas de partida sintetizadas (sección 2.3.2.2). En primer lugar estudiamos la síntesis de los aminoboronatos **95-99**, los cuales contienen sustituyentes electroattractores en las posiciones *para*-, *meta*- y *orto*- del anillo aromático. De esta manera, se observó que con los sustituyentes en posición *para* se obtenían rendimientos y relaciones enantioméricas elevadas. Con las enamidas con sustituyentes en posición *meta* y *orto* (**75** y **76**) los rendimientos y las enantioselectividades también eran altas (esquema 63).



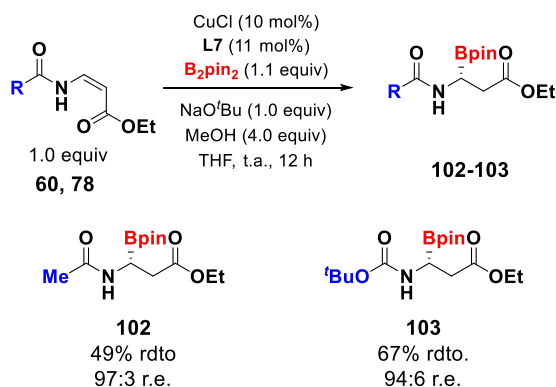
**Esquema 63.** Estudio de la reacción con sustituyentes electroattractores en el anillo aromático.

Con el empleo de las enamidas heterocíclicas como la **59** que contiene un grupo 3-piridil y la enamida **77** que contiene un grupo 2-tiofenil, se obtuvieron los correspondientes aminoboronatos **100** y **101** con buenos rendimientos y altas enantioselectividades (esquema 64).



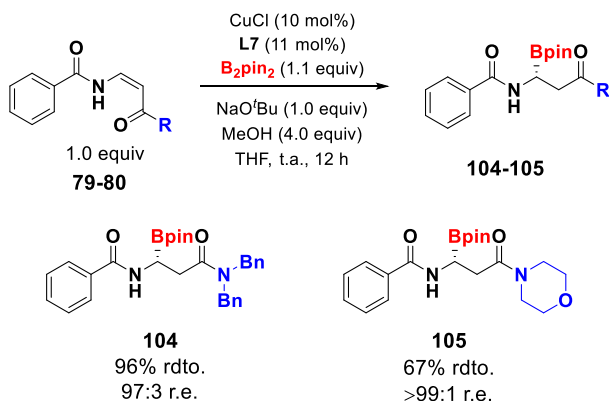
Esquema 64. Estudio de la reacción con enamidas heterocíclicas.

Al utilizar las enamidas alquílicas, se observó que con el empleo de la enamida **60** el rendimiento obtenido era moderado y la enantioselectividad alta, mientras que con el empleo de la *N*-Boc-enamida **78** se obtuvo el aminoboronato **103** con un rendimiento y una enantioselectividad alta (esquema 65).



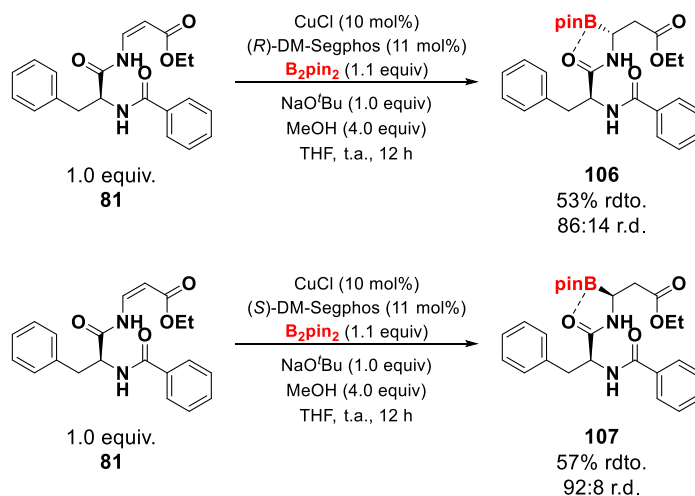
Esquema 65. Estudio de la reacción con enamidas alquílicas.

Finalmente, estudiamos la reacción con los sustratos **79** y **80** que contenían un enlace amida en lugar de un grupo éster. De esta manera empleando la enamida **79** se obtuvo el aminoboronato **104** con un rendimiento y una enantioselectividad excelente. Sorprendentemente, en el caso de la síntesis del aminoboronato **105** se obtuvo con un rendimiento del 67% y con una enantioselectividad total (esquema 66).



**Esquema 66.** Estudio de la reacción de enamidas con enlace amida.

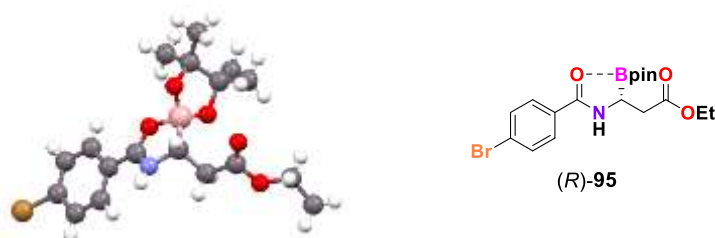
Posteriormente, se llevó a cabo el estudio de la reacción con un sustrato más complejo tal como la enamida **81** que contiene un fragmento de fenilalanina en su estructura parecido al del Bortezomib (**II**) (figura 2). Usando las condiciones estándar de reacción y (*R*)-DM-Segphos como ligando quiral se obtuvo el aminoboronato **106** con un rendimiento y una relación diastereoisomérica moderada, indicando la posible existencia de una situación “mismatched” (esquema 67). Así, el uso del ligando con la estereoquímica opuesta, (*S*)-DM-Segphos dio lugar al diastereoisómero “matched” **107** con una relación diastereoisomérica mayor.



**Esquema 67.** Estudio de la reacción con un dipéptido.

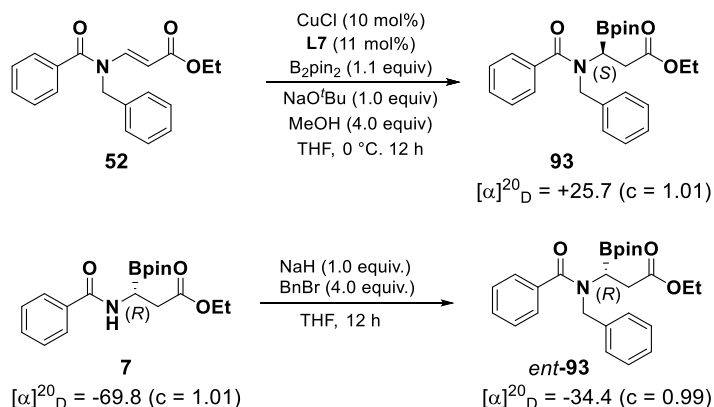
### 2.3.4. Determinación de la configuración absoluta

Para conocer la configuración absoluta de los boronatos sintetizados utilizamos un cristal obtenido en hexano del compuesto **95**. Mediante difracción de rayos X de monocristal, la configuración pudo ser asignada inequívocamente como (*R*). En la estructura de rayos X se puede observar un enlace dativo entre el oxígeno del carbonilo y el boro, esto se debe a la interacción existente entre los pares de electrones del oxígeno y el orbital *p* vacío del boro. Basándonos en los valores de rotación óptica y los tiempos de retención de HPLC, pudimos extrapolar esta misma configuración al resto de boronatos sintetizados a partir de las (*Z*)-enamidas (**9**, **96-107**).



**Figura 68.** Configuración absoluta del aminoboronato **95** determinada por difracción de rayos X de monocristal.

Para asignar la configuración de la serie de los boronatos proveniente de las (*E*)-enamidas, llevamos a cabo la asignación de la configuración absoluta del compuesto **93** mediante la correlación química. Para ello, comparamos el valor de la rotación óptica de **93** con el de su enantiómero *ent*-**93**, preparado por benzoilación de **7**. El signo opuesto obtenido de la rotación óptica indicó que *ent*-**93** es el enantiómero de **93**, por lo tanto la configuración absoluta de **93** es (*S*).



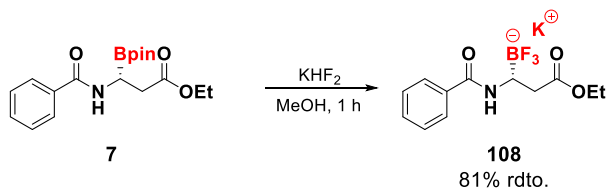
**Figura 69.** Asignación configuración absoluta del compuesto **93** por correlación.

### 2.3.5. Derivatización del enlace C-B

Como se ha descrito anteriormente en la sección 2.1.1. los α-aminoboronatos son compuestos de gran interés biológico y farmacológico, por ello una vez realizado el estudio de la reacción de borilación nos propusimos comprobar su utilidad sintética.

#### 2.3.5.1. Transformaciones del éster borónico

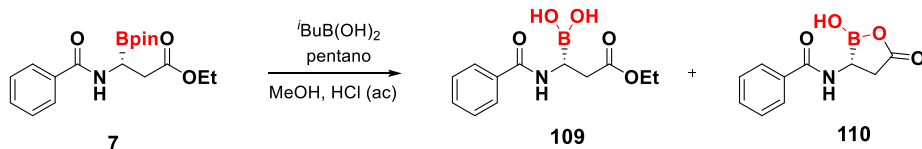
En un primer lugar decidimos estudiar la versatilidad del átomo de boro. Para ello, decidimos llevar a cabo la transformación del resto de pinacolato de boro del compuesto **7** en la correspondiente sal potásica de boro **108** mediante el empleo de hidrogenofluoruro de potasio (KHF<sub>2</sub>) en metanol obteniendo la sal deseada con buen rendimiento.



**Esquema 70.** Síntesis del trifluoroborato potásico **108**.

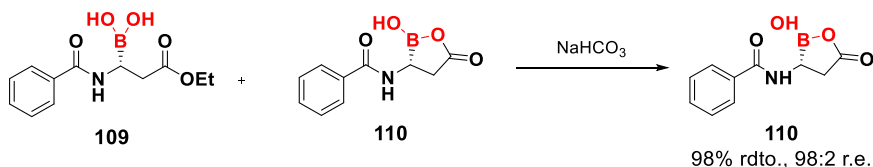


A continuación, ya que muchos de los compuestos con actividad farmacológica que contienen el fragmento aminoboro, el resto del boro está en forma de un ácido borónico, nos propusimos el llevar a cabo la transformación del éster borónico en el correspondiente ácido borónico. De esta manera, cuando tratamos el boronato **7** con ácido *iso*-butilborónico en una mezcla de metanol/pentano (1:1) en medio ácido obtuvimos una mezcla, no reproducible, del equilibrio entre el ácido borónico abierto **109** y del ácido borónico ciclado **110** proveniente de la hidrólisis del éster etílico y posterior ataque al ácido borónico (esquema 71).



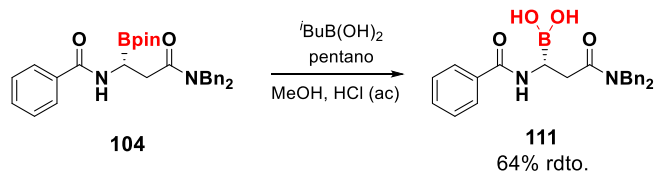
**Esquema 71.** Hidrólisis del boronato **7** en ácido borónico.

Para solventar la obtención de la mezcla anterior de ambos ácidos borónicos **109** y **110**, tratamos la mezcla con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  para desplazar todo el equilibrio hacía el compuesto **110** obteniendo así un único producto (esquema 72).



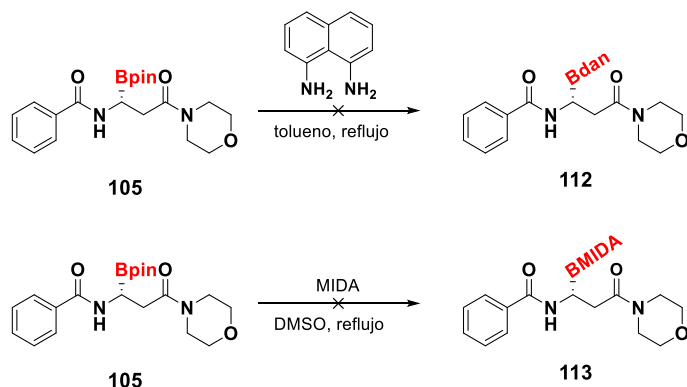
**Esquema 72.** Obtención del ácido borónico **110** como único producto.

Como el ácido borónico abierto a partir de los sustratos que contenían en su estructura el fragmento del éster etílico no se podía obtener debido a que se obtenían mezclas como se ha mencionado anteriormente, decidimos llevar a cabo dicha transformación a partir del aminoboronato **104**, el cual contenía un enlace amida más estable y difícil de hidrolizar en lugar del grupo éster, permitiéndonos obtener así el ácido borónico **111** no cíclico manteniendo la enantioselectividad del material de partida **104** (esquema 73).



**Esquema 73.** Transformación del boronato **104** en el ácido borónico **111**.

Finalmente, estudiamos la transformación del resto Bpin en Bdan y BMIDA. Para ello escogimos como sustrato modelo para realizar estas transformaciones el aminoboronato **105**. Para la síntesis del aminoboronato **112** que contiene el resto Bdan, tratamos el boronato **105** con 1,8-diamnonaftaleno bajo reflujo de tolueno. Desafortunadamente, la reacción no tuvo lugar observando el boronato **105** intacto. Del mismo modo, al tratar el aminoboronato **105** con MIDA en DMSO no se observó la formación del boronato **113** (esquema 74).

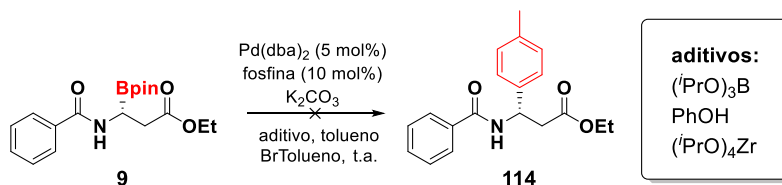


**Esquema 74.** Intentos fallidos de transformar el boronato **105**.

### 2.3.5.2. Funcionalización del enlace C-B

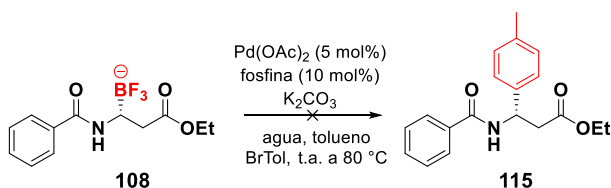
En segundo lugar procedimos al estudio de la funcionalización del enlace carbono-boro mediante reacciones de acoplamiento y homologación. De esta manera, decidimos llevar a cabo la reacción de acoplamiento de Suzuki. Primero realizamos el estudio de la reacción de acoplamiento utilizando el boronato **9**. Inicialmente realizamos el estudio de la reacción de acoplamiento

tipo Suzuki<sup>33</sup> partiendo de las condiciones de Suginome con el aminoboronato **9**, 4-bromotolueno, Pd(dba)<sub>2</sub> como catalizador de paladio, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base y diferentes fosfinas como XPhos, QPhos y SPhos y aditivos como el tri-*iso*-propóxido de boro, fenol o tetra-*iso*-propóxido de zirconio en tolueno. Desafortunadamente, la reacción de acoplamiento no tuvo lugar observando en todos los casos el boronato de partida **9** y producto de deproteborilación.



**Esquema 75.** Reacción de Suzuki a partir del boronato **9**.

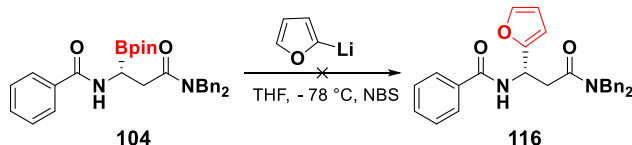
Como al utilizar el aminoboronato **9** la reacción no tenía lugar, decidimos utilizar la sal de trifluoroborato potásico **108** en su lugar como material de partida para llevar a cabo la reacción de Suzuki. En este caso, utilizamos como fuente de paladio el Pd(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, agua como aditivo, diferentes fosfinas como XPhos, <sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>P, SPhos y QPhos en tolueno a diferentes temperaturas (t.a., 50 °C y 80 °C). Al igual que en el caso anterior, la reacción de acoplamiento no tuvo lugar observando en todos los casos el material de partida **108**.



**Esquema 76.** Reacción de Suzuki a partir del compuesto **108**.

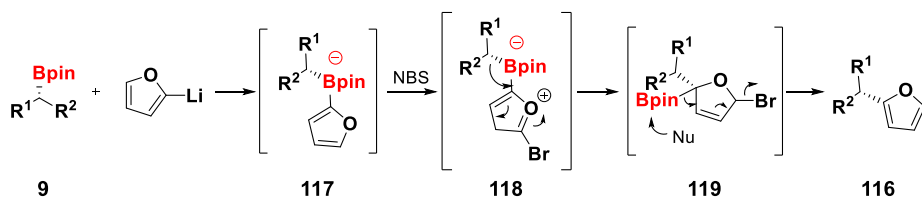
<sup>33</sup> a) Ohmura, T.; Awano, T.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13191-13193; b) Awano, T.; Ohmura, T.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20738-20741; c) Lee, J. C.; McDonald, R.; Hall, D. G. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 894-899.

A continuación, decidimos llevar cabo un acoplamiento tipo  $sp^2$ - $sp^3$  desarrollado por Aggarwal<sup>34</sup>. En esta ocasión decidimos estudiar este tipo de acoplamiento a partir del aminoboronato **104** con furil litio en presencia de NBS en tetrahidrofurano a baja temperatura. Desafortunadamente, no pudimos observar la formación del compuesto **116** observando el material de partida **104**.



Esquema 77. Acoplamiento  $sp^2$ - $sp^3$  a partir del boronato **104**.

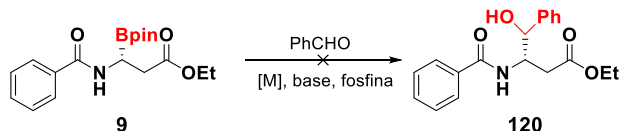
El mecanismo de este acoplamiento empieza con el ataque del derivado de furillitio generado *in situ* con *n*-butillitio y furano; al átomo de boro, formando un complejo tetrahédrico **117**. A continuación, la NBS reacción con el furano, formando un catión tipo oxonio rompiendo la aromaticidad de dicho anillo. Finalmente, se produce una transposición y posterior aromatización (esquema 78).



Esquema 78. Mecanismo del acoplamiento  $sp^2$ - $sp^3$ .

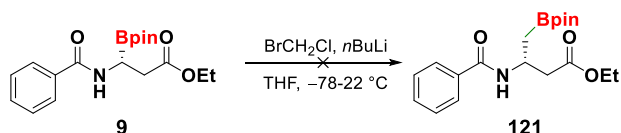
Con estos resultados, decidimos llevar a cabo la adición de benzaldehído al boronato **9** catalizada por metales<sup>30</sup> (Ag, Cu) para así poder obtener el  $\beta$ -aminoalcohol **120**. Desafortunadamente, la reacción no tuvo lugar recuperando el aminoboronato de partida **9** (esquema 79).

<sup>34</sup>Bonet, A.; Odachowski, M.; Leonori, D.; Essafi, S.; Aggarwal, V. K. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 584-589.



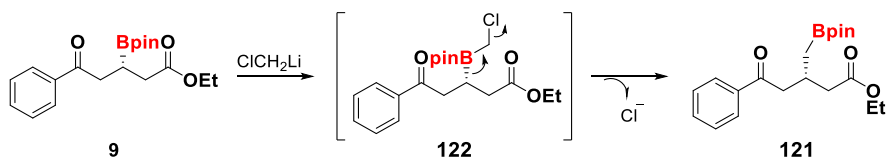
**Esquema 79.** Intento fallido de síntesis del  $\beta$ -aminoalcohol **120**.

Finalmente, se intentó llevar a cabo la reacción de homologación tratando el aminoboronato **9** con  $\text{BrCH}_2\text{Li}$  y  $n\text{BuLi}$  como base en THF. Realizamos la reacción con diferentes cantidades tanto de bromometililitio como nucleófilo y en todos los casos la reacción no tuvo lugar, no pudiendo observar el compuesto de homologación **121** observando el material de partida.



**Esquema 80.** Reacción de homologación del aminoboronato **9**.

El mecanismo de homologación, de acuerdo con la bibliografía descrita,<sup>35</sup> es muy parecido al de la oxidación con agua oxigenada en medio básico: el nucleófilo litiado, formado a partir de la litiación del clorobromometano con  $n\text{BuLi}$ , ataca al átomo de boro, y a continuación el enlace C-B se rompe para formar un nuevo enlace C-C (esquema 81).

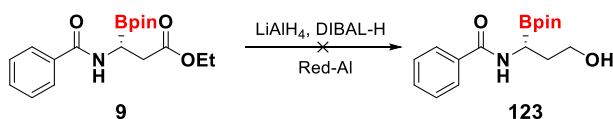


**Esquema 81.** Mecanismo de la homologación.

<sup>35</sup> Brown, H. C.; Singh, S. M.; Rangaishenvi, M. V. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3150-3155.

### 2.3.5.3. Funcionalización del resto éster

Por último, nos propusimos funcionalizar el resto éster que contiene la molécula. Para ello, decidimos llevar a cabo una reducción de dicho grupo del aminoboronato modelo **9** al correspondiente alcohol **123** utilizando como fuentes de hidruros DIBAL-H,  $\text{LiAlH}_4$  o Red-Al pero desafortunadamente la reacción no tuvo lugar (esquema 82).

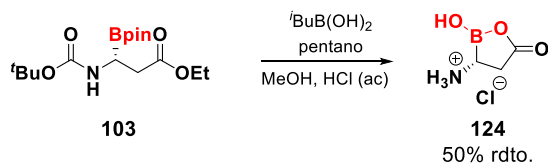


Esquema 82. Reacción de reducción del boronato **9**.

### 2.3.5.4. Síntesis de la sal de amonio **124** y sus aplicaciones sintéticas

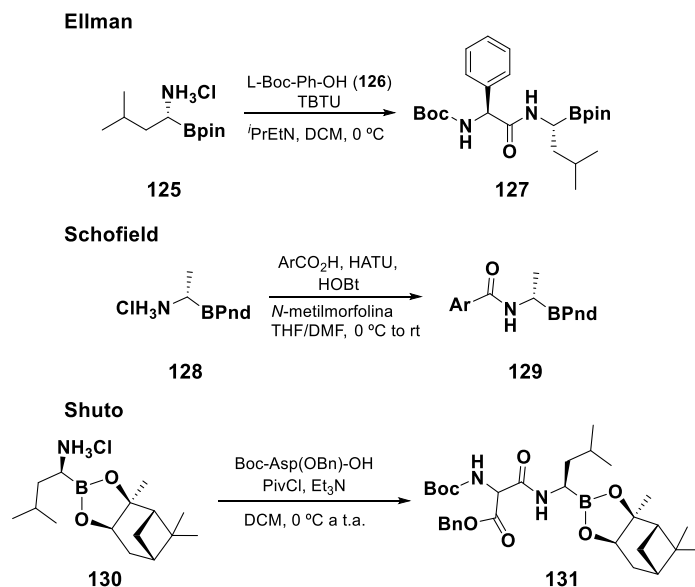
Ante la imposibilidad de funcionalizar el éster y el enlace C-B de forma selectiva, nos propusimos preparar el compuesto **120** e intentar utilizarlo en reacciones de acoplamiento de péptidos, con idea de funcionalizar péptidos con un grupo aminoboronato.

Para obtener el compuesto **124**, tratamos el boronato **103** con las mismas condiciones utilizadas para la obtención del ácido borónico **111**. Bajo estas condiciones se obtuvo la sal de amonio **124** deseada con un rendimiento moderado ya que el grupo Boc del boronato **103** en medio ácido se hidroliza (esquema 83).



Esquema 83. Síntesis del cloruro amínico **124**.

Este tipo de compuestos han sido utilizados como intermediarios sintéticos en reacciones de acoplamiento en donde el aminoboronato presenta un resto alquilo simple. Por ejemplo, Ellman y col.<sup>20</sup> en 2008 llevaron a cabo este tipo de estrategia para la síntesis de Bortazomib, en donde la correspondiente sal de amonio **125** la trata con TBTU como agente de acoplamiento y el correspondiente aminoácido pretegrado **126** para dar lugar al compuesto de acoplamiento **127**. Unos años más tarde, Schofield y col.<sup>36</sup> en 2011 realizaron la síntesis de inhibidores de proteínas en donde a partir de la sal **128**, HATU como agente de acoplamiento y el correspondiente ácido carboxílico dio lugar a la amida **129**. Recientemente, en 2014 Shuto y col.<sup>37</sup> realizaron la síntesis de inhibidores proteosómicos en los que a partir de la sal **130**, el correspondiente derivado de aminoácido y PivCl dio lugar al compuesto de acoplamiento **131** (esquema 84). Además de estos ejemplos, en los últimos años se han desarrollado más acoplamientos de este tipo.

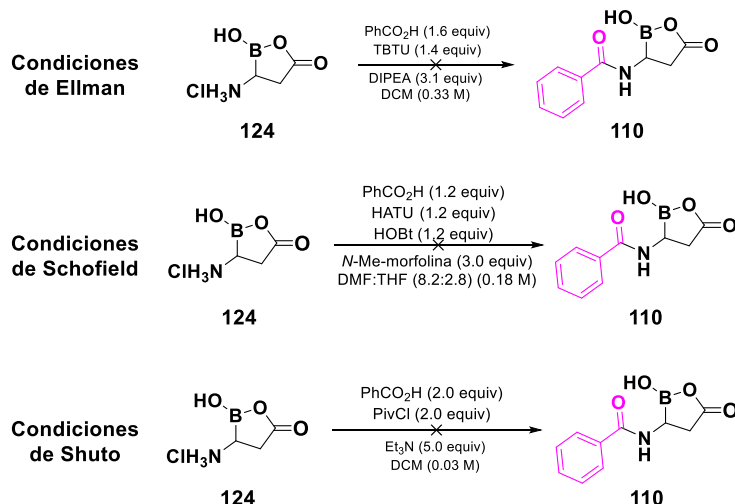


**Esquema 84.** Reacciones de acoplamiento.

<sup>36</sup> Woon, E. C. Y.; Zervosen, A.; Sauvage, E.; Simmons II, K. J.; Zivec, M.; Inglis, S. R.; Fishwick II, C. W. G.; Gobec, S.; Charlier, P.; Luxen, A.; Schofield, C. J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2, 219-223.

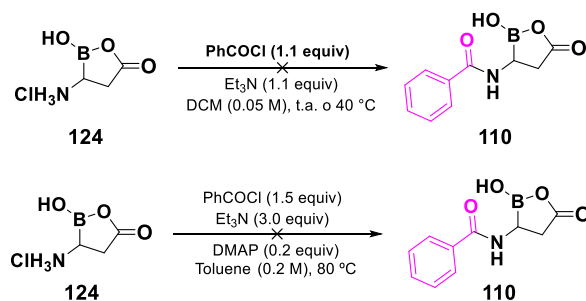
<sup>37</sup> Kawamura, S.; Unno, S.; Asai, a.; Arisawa II, M.; Shuto, S. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 2726-2735.

Teniendo en cuenta estos antecedentes decidimos estudiar este tipo de acoplamiento con el compuesto **124**. De esta manera, el tratamiento del compuesto **124** bajo las condiciones de Ellman, Schofield y Shuto y ácido benzóico no dieron lugar al compuesto de acoplamiento **110** deseado (esquema 85).



Esquema 85. Estudio de reacción de acoplamiento del compuesto **124**.

Se estudió también la reacción con cloruro de ácido tanto a temperatura ambiente como a altas temperaturas pero en ningún caso se obtuvo el producto deseado (esquema 86).

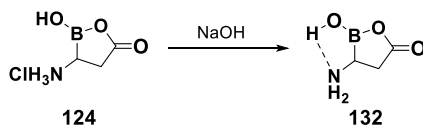


Esquema 86. Reacción de **124** con cloruro de ácido a altas temperaturas.

En todos los casos anteriores se obtenía la amina libre **132** de la sal de amonio **124** (esquema 87). Para comprobarlo tratamos el compuesto **124** con una disolución acuosa de NaOH obteniendo el compuesto **132**. Posiblemente



las reacciones de acoplamiento no tengan lugar debido a la estabilización existente mediante puentes de hidrógeno entre el hidrógeno del ácido borónico y el nitrógeno de la amina **132**.



**Esquema 87.** Obtención del compuesto **132**.

### 2.3.6. Propuesta mecanística

Una vez conocido el alcance estructural de la reacción, nos propusimos conocer el mecanismo de la reacción planteando un modelo estereoquímico que justificara la estereoselectividad observada. Para ello se realizaron cálculos computacionales (DFT), utilizando como modelo la enamida **E** el cual contiene un grupo metilo en la enamida en lugar de un grupo etilo con el fin de simplificar los cálculos y el complejo boril cobre **C** usando (*R*)-Segphos y (*S*)-Segphos como ligandos. Estos cálculos indican que la reacción de borilación es muy exoérgica por lo que se trata de un proceso irreversible y hace que la enantioselectividad esté cinéticamente controlada en la etapa de inserción (figura 4).

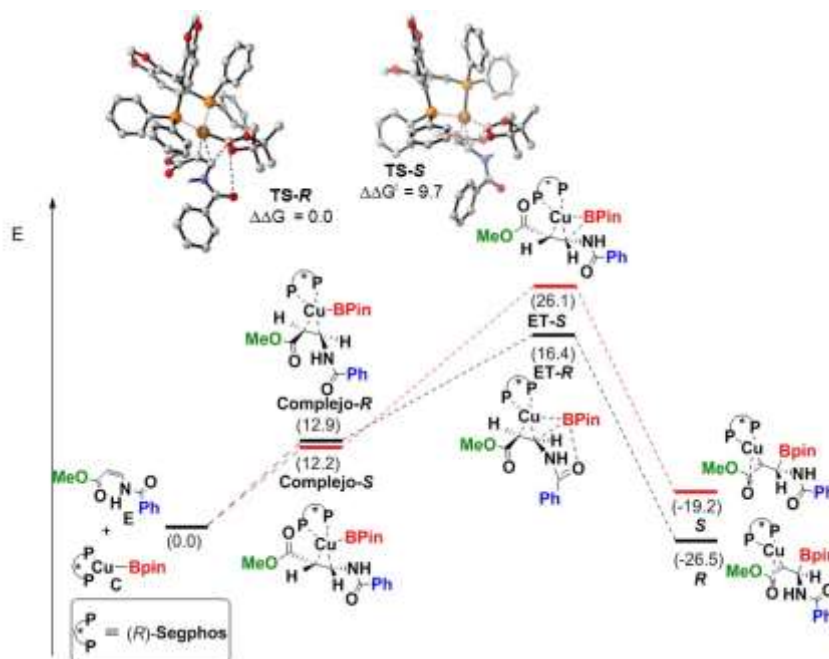
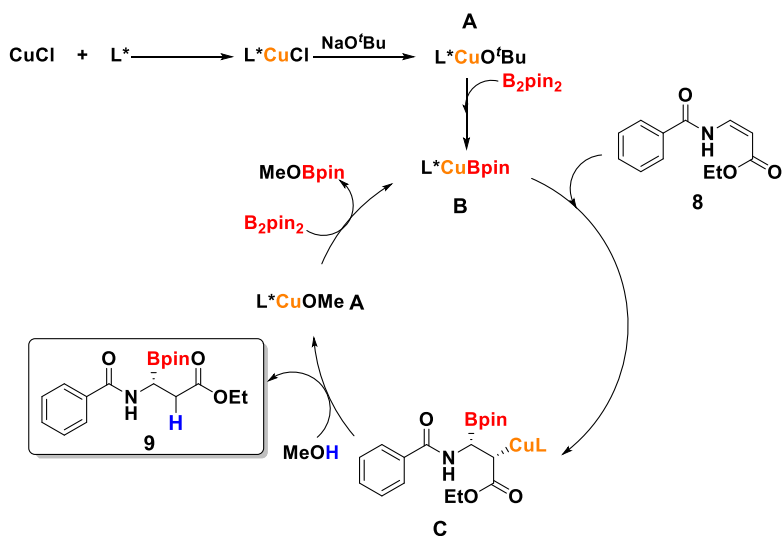


Figura 4. Perfil de reacción para el proceso de borilación enantioselectiva.

La diferencia de energía libre entre los estados de transición de 9.7 kcal/mol, es consistente con que la formación del enantiómero mayoritario observado sea usando el ligando (*R*)-L7.

Apoyándonos en los resultados obtenidos teóricamente, propusimos un mecanismo para la reacción de borilación (esquema 88). En primer lugar, la fuente de cobre se coordina con el ligando quiral, y a continuación reacciona con la base para dar lugar al alcóxido de cobre **A**, que en presencia de bis(pinacolato) de boro, a través de una metátesis de enlace  $\sigma$ , forma la especie nucleófila de boro **B** catalíticamente activa. A continuación, **B** se coordina al doble enlace del material de partida y la inserción tiene lugar formando un nuevo enlace C-B entre el átomo de boro rico en electrones y la posición más electrófila del doble enlace de la enamida **8**. Así, se forma la especie **C** donde ya se ha formado el centro estereogénico. Finalmente, la especie **C** es protonada por el metanol del medio dando lugar al producto

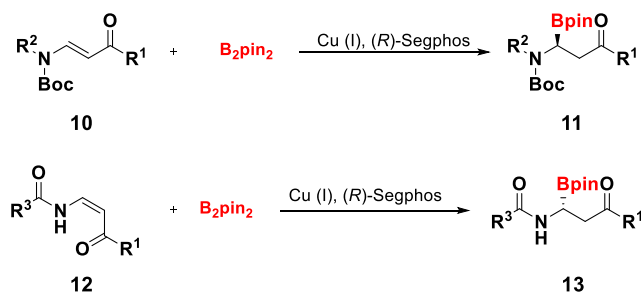
deseado **9** y formando un alcóxido de cobre **A**, regenerando así el ciclo catalítico al reaccionar con otra molécula de bis(pinacolato) de boro.



Esquema 88. Mecanismo de reacción propuesto.

## 2.4. Conclusiones

Hemos desarrollado un nuevo método para la síntesis asimétrica de α-aminoboronatos mediante la hidroboración de *E* y *Z*-enamidas. Esta borilación permite la síntesis de un amplio abanico de productos con rendimientos de moderados a excelentes (38-96%) y buenas relaciones enantioméricas. También se ha podido mediante derivatización obtener compuestos con una unidad de ácido borónico ciclado y una sal de amonio manteniendo las relaciones enantioselectivas proveniente de los materiales de partida. Además, hemos podido postular un mecanismo y unos estados de transición que justifica los excesos enantioméricos encontrados para la borilación enantioselectiva basándonos en cálculos DFT (esquema 89).



**Esquema 89.** Borilación enantioselectiva de *E* y *Z*-enamidas.

## 2.5. Información suplementaria

### 2.5.1. Técnicas generales

#### Cromatografía

##### *Cromatografía en capa fina*

El seguimiento de las reacciones se efectuó por cromatografía en placa fina empleando cromatofolios de gel de sílice de tipo 60 F254, de un espesor de capa de 0.2 mm (Merck). El análisis de los cromatogramas se llevó a cabo en una lámpara de luz ultravioleta de longitud de onda 254/365 nm, o bien se utilizaron como reveladores químicos disoluciones de ácido fosfomolibdico y/o vainillina.

##### *Cromatografía en columna*

La separación y purificación de todas las mezclas de reacción se realizó mediante cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash) usando gel de sílice 60 con tamaño de partícula 230-400 mesh (Merck) Florisil® con tamaño de partícula 100-200 mesh (Aldrich) o como fase estacionaria. El eluyente empleado se especifica en cada caso, así como las proporciones de los disolventes, expresadas en volumen/volumen.

#### Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  se realizaron en el espectrómetro *Bruker AV-300* a 300 MHz y los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  se realizaron en el espectrómetro *Bruker AVII-300* a 75 MHz. Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente en  $\text{CDCl}_3$  como disolvente. Los desplazamientos químicos se describen en la escala de  $\delta$  (en ppm) tomando como referencia la señal del disolvente empleado (7.26 ppm  $^1\text{H}$ ; 77.0 ppm  $^{13}\text{C}$ ). Las constantes de acoplamiento se

expresan en hertzios. En los espectros de  $^1\text{H}$  se indica además la multiplicidad, el valor de las constantes de acoplamiento ( $J$ , en Hz) y el número de protones correspondientes a cada señal. Las multiplicidades aparecen dadas como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintete), sept (septuplete), m (multiplete) y bs (singlete ancho).

### Espectrometría de masas

Espectrometría de Masas (MS) y Alta Resolución de Espectrometría de Masas (HRMS) se registraron en un espectrómetro GCT Agilent Technologies 6890N usando Impacto Electrónico (E.I.) a 70 eV y electrospray (ESI+) como técnicas. Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa ( $m/z$ ).

### Puntos de fusión

Los puntos de fusión (P.f.) se han determinado en un aparato *Büchi Melting Point B-540* en tubos capilares abiertos y no están corregidos.

## 2.5.2. Disolventes, reactivos y condiciones de reacción

### Disolventes

La mayoría de las reacciones se realizaron bajo atmósfera de inerte (indicado en cada caso), utilizando vidrio seco en estufa con técnicas estándar de línea de vacío.

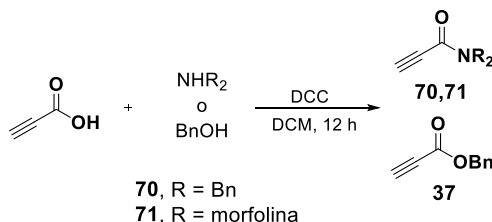
El tetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo y el diclorometano fueron secados mediante SPS (Solvent Purification System). Adicionalmente, THF y metanol fueron desgasificados mediante la realización de tres ciclos de congelación-bombeo-descongelación.

## Reactivos

Todos los ligandos,  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ ,  $\text{CuCl}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , aminas, amidas propionato de etilo, trietilamina, ácido trifluoroacético, acetato sódico, anhídrido de Boc, bromuro de bencilo,  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (2.0 M en THF),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  sólido, fenóxido sódico,  $\text{LiO}^t\text{Bu}$  and metóxido de litio fueron adquiridos a casas comerciales y usados sin previa purificación.

### 2.5.3. Síntesis de los materiales de partida

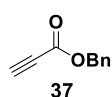
#### 2.5.3.1. Procedimiento general para la síntesis de los alquinos **37**, **70** y **71**



Los compuestos **37**<sup>38</sup> y **71**<sup>39</sup> fueron sintetizados utilizando este método y sus espectros de <sup>1</sup>H RMN concuerdan con los datos publicados previamente en la bibliografía.

Una disolución de ácido propiólico (1.0 equiv) en DCM (0.4 M) se enfrió a -20 °C. Se añadió la dicitohexilcarbodiimida (DCC) (1.0 equiv) y la amina o el alcohol (1.0 equiv.) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 12 horas a temperatura ambiente, la disolución fue filtrada por silica gel y se lavó con DCM. Tras concentrar a vacío el aceite obtenido fue purificado por cromatografía flash en columna usando como eluyente 30% AcOEt.

#### Propialato de bencilo, **37**



A partir del alcohol bencílico (3.2 mL, 31.0 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **37** se obtuvo como un aceite amarillo con un 95% de rendimiento.  $R_f$  = 0.64 (30% AcOEt).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.15 (s, 5H), 5.0 (s, 2H), 2.85 (s, 1H).

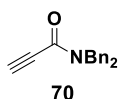
Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>38</sup>

<sup>38</sup> Balas, L.; Jousseau, B.; Langwest, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4525-4526.

<sup>39</sup> Oakdale, J. S.; Sit, R. K.; Fokin, V. V. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 11101-11110.



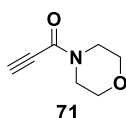
### ***N,N*-Dibencilpropiolamida, **70****



A partir de la dibencilamina (6.9 mL, 35.7 mmol, 1.0 equiv) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **70** se obtuvo como un sólido amarillo con un 99% de rendimiento.  $R_f = 0.63$  (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.28 (m, 5H), 7.23-7.16 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.17 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  153.6, 135.8, 135.6, 128.8, 128.6, 128.3, 127.9, 127.6, 127.5, 79.7, 75.7, 51.1, 46.2. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 250.1226, encontrada: 250.1226. **P.f.** = 44-46 °C.

### **1-Morfolino-2-in-1-ona, **71****



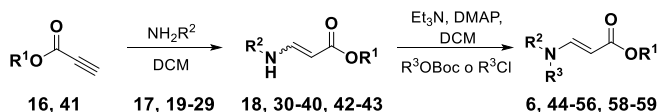
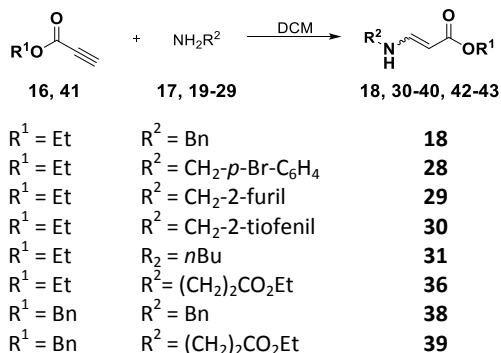
A partir de la morfolina (3.7 mL, mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento seguido anteriormnte, el compuesto **71** se obtuvo como un sólido blanco con un 83% de rendimiento.  $R_f = 0.61$  (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.75-3.72 (m, 2H), 3.68-3.66 (m, 2H), 3.64-3.660 (m, 4H), 3.15 (s, 1H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>39</sup>

2.5.3.2. Síntesis de las *E*-enamidas 6, 44-56, 58-59

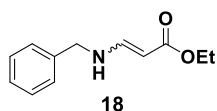
La síntesis de las *E*-enamidas 6, 44-56, 58-59 se realizaron en 2 etapas, primero una aza-Michael para dar lugar a las enaminas 18, 30-40 y 42-43, y posteriormente tras desprotonación y protección se obtuvieron las correspondientes *E*-enamidas.

2.5.3.2.1. Procedimiento general para la síntesis de las *E*-enamidas 18, 28-31, 36, 38-39

Los compuestos 18 y 31<sup>40</sup> fueron sintetizados utilizando este método y sus espectros de <sup>1</sup>H RMN concuerdan con los datos publicados previamente en la bibliografía.

A una disolución de amina (1.0 equiv.) en DCM (0.2 M), el correspondiente propiolato (1.3 equiv.) se añadió lentamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo atmósfera de argón. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía flash en columna (elución indicada para cada compuesto % AcOEt).

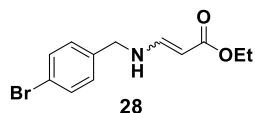
<sup>40</sup> Sirijindalert, T.; Hansuthirakul, K.; Rashatasakhon, P.; Sukwattanasinitt, M.; Ajavakom, A. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5161-5167.

**(E/Z)-3-(Bencilamino)acrilato de etilo, 18**

A partir de la bencilamina (1.5 mL, 13.9 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **18** se obtuvo como una mezcla de isómeros *E/Z* 1:2 con un 97% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.4$  (40% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.10 (br s, 1H, isómero *Z*), 7.58 (dd,  $J = 13.2$ , 8.0 Hz, 1H, isómero *E*), 7.40-7.19 (m, 10H, isómeros *E/Z*), 6.69 (0.67H, dd,  $J = 13.0$ , 8.1 Hz, 1H, isómero *Z*), 4.80 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, isómero *E*), 4.7 (br s, 1H, isómero *E*), 4.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, isómero *Z*), 4.34 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, isómero *Z*), 4.21 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H, isómero *E*), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H, isómeros *E/Z*), 1.25 (dt,  $J = 7.1$ , 3.3 Hz, 6H, isómeros *E/Z*).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>40</sup>

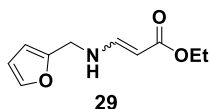
**(E/Z)-3-[(4-Bromobencil)amino]acrilato de etilo, 28**

A partir de la 4-bromobencilamina (0.68 mL, 5.4 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **28** se obtuvo como una mezcla de isómeros *E/Z* 1:0.8 con un 86% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.4$  (40% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.12 (br s, 1H, isómero *Z*), 7.56 (dd,  $J = 13.3$ , 7.9 Hz, 1H, isómero *E*), 7.52-7.43 (m, 4H, isómeros *E/Z*), 7.21-7.09 (m, 4H, isómeros *E/Z*), 6.64 (dd,  $J = 13.0$ , 8.1 Hz, 1H, isómero *Z*), 4.77 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, isómero *E*), 4.70 (br s, 1H, isómero *E*), 4.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, isómero *Z*), 4.29 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, isómero *E*), 4.18 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H, isómero *Z*), 4.17-4.06 (m, 4H, isómeros *E/Z*), 1.28-1.22 (m, 6H, isómeros *E/Z*).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.8, 169.5, 151.9, 148.9, 137.7, 136.3, 131.9, 131.8, 129.1, 128.8,

121.51, 121.45, 87.1, 83.6, 59.1, 58.8, 51.5, 14.6. **HRMS (ESI+)** calculada para  $C_{12}H_{15}NO_2Br$   $[M+H]^+$ : 284.0280, encontrada: 284.0277.

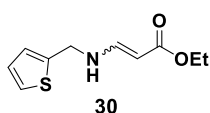
**(E/Z)-3-[(Furan-2-ilmetil)amino]acrilato de etilo, 29**



A partir de la furfurilamina (0.58 mL, 6.5 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **29** se obtuvo como una mezcla de isómeros *E/Z* 1:1.7 con un 82% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.5$  (40% AcOEt).

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.96 (br s, 1H, isómero *Z*), 7.47 (dd,  $J = 13.3$ , 8.0 Hz, 1H, isómero *E*), 7.31 (s, 2H), 6.63 (dd,  $J = 12.9$ , 8.1 Hz, 1H, isómero *Z*), 6.30-6.24 (m, 2H, isómeros *E/Z*), 6.23-6.13 (m, 2H, isómeros *E/Z*), 5.17 (s, 1H, isómero *E*), 4.78 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, isómero *E*), 4.50 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, isómero *Z*), 4.23 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H, isómero *E*), 4.13 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H, isómero *Z*), 4.11 – 3.97 (m, 4H, isómeros *E/Z*), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, isómeros *E/Z*).  **$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  170.6, 169.4, 151.8, 151.5, 150.5, 148.7, 142.5, 142.4, 110.4, 110.3, 107.7, 107.3, 86.8, 83.5, 59.0, 58.7, 44.9, 41.3, 14.52, 14.47. **HRMS (ESI+)** calculada para  $C_{10}H_{14}NO_3$   $[M+H]^+$ : 196.0968, encontrada: 196.0973.

**(E/Z)-3-[(Tiofen-2-ilmetil)amino]acrilato de etilo, 30**

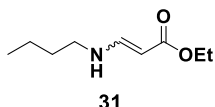


A partir de la 2-tiofenmetilamina (0.76 mL, 5.8 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **30** se obtuvo como una mezcla de isómeros *E/Z* 1:1.6 con un 45% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.5$  (40% AcOEt).

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.42 (br s, 1H, isómero *Z*), 7.84 (dd,  $J = 13.3$ , 8.0 Hz, 1H, isómero *E*), 7.55 (dd,  $J = 4.4$ , 1.8 Hz, 2H, isómeros *E/Z*), 7.27 (dd,  $J = 3.9$ , 2.2 Hz, 4H, isómeros *E/Z*), 7.00 (dd,  $J = 12.9$ , 8.1 Hz, 1H, isómero *Z*), 5.50

(br s, 1H, isómero *E*), 5.16 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, isómero *E*), 4.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, isómero *Z*), 4.79 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, isómero *E*), 4.68 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H, isómero *Z*), 4.49-4.36 (m, 4H, isómeros *E/Z*), 1.57 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, isómeros *E/Z*).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.6, 169.4, 151.2, 148.4, 141.8, 127.0, 126.0, 125.4, 125.2, 87.1, 83.7, 59.0, 58.7, 46.8, 43.2, 14.6, 14.5. HRMS (ESI+) calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 212.0739, encontrada: 212.0738.

### (*E/Z*)-3-(Butilamino)acrilato de etilo, **31**

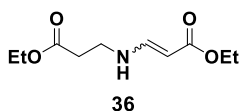


A partir de la butilamina (0.32 mL, 3.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **31** se obtuvo como una mezcla de isómeros *E/Z* 1:1.7 con un 55% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.6$  (40%  $\text{AcOEt}$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.79 (br s, 1H, isómero *Z*), 7.46 (dd,  $J = 13.1, 8.1$  Hz, 1H, isómero *E*), 6.58 (dd,  $J = 13.2, 8.0$  Hz, 1H, isómero *Z*), 4.69 (br s, 1H, isómero *E*), 4.67 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H, isómero *E*), 4.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, isómero *Z*), 4.11-4.00 (m, 4H, isómeros *E/Z*), 3.11-2.99 (m, 4H, isómeros *E/Z*), 1.59-1.39 (m, 4H, isómeros *E/Z*), 1.32 (dq,  $J = 14.6, 7.2$  Hz, 4H, isómeros *E/Z*), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, isómeros *E/Z*), 0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H, isómeros *E/Z*).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>40</sup>

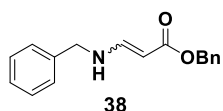
### (*E/Z*)-3-[(3-Etoxi-3-oxopropil)amino]acrilato de etilo, **36**



A partir del hidrocloreto de etil 3-aminopropionato (2.04 g, 13.3 mmol, 1.0 equiv) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **36** se obtuvo como una mezcla de isómeros *E/Z* 1:0.6 con un 14% de rendimiento como un aceite amarillo claro.  $R_f = 0.5$  (30%  $\text{AcOEt}$ ).

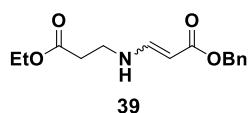
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (br s, 1H, isómero *Z*), 7.40-7.29 (m, 1H, isómero *E*), 6.51 (dd, *J* = 13.0, 8.1 Hz, 1H, isómero *Z*), 5.62 (br s, 1H, isómero *E*), 4.57 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, isómero *E*), 4.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, isómero *Z*), 4.05-3.90 (m, 8H, isómeros *E/Z*), 3.31 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, isómero *E*), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, isómero *Z*), 2.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H, isómeros *E/Z*), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 12H, isómeros *E/Z*). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.1, 170.9, 170.1, 169.0, 151.6, 150.4, 148.8, 84.8, 82.9, 82.0, 60.2, 58.2, 58.2, 58.0, 43.8, 35.6, 14.2, 14.1, 14.0, 13.6. **HRMS (ESI+)** calculada para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 216.1230, encontrada: 216.1231.

### (*E/Z*)-3-(Bencilamino)acrilato de bencilo, **38**



A partir de la bencilamina (1.7 mL, 15.6 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **38** se obtuvo como una mezcla de isómeros *E/Z* 1:2.6 con un 37% de rendimiento como un aceite amarillo. *R<sub>f</sub>* = 0.5 (20% AcOEt).

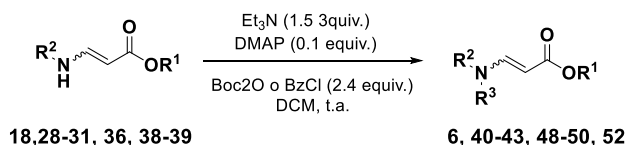
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.11 (br s, 1H isómero *Z*), 7.59 (dd, *J* = 13.3, 8.1 Hz, isómero *E*), 7.37-7.30-7.28 (m, 10H, isómeros *E/Z*), 7.24-7.18 (m, 10H, isómeros *E/Z*), 6.68 (dd, *J* = 13.1, 8.1 Hz, 1H, isómero *Z*), 5.10 (s, 2H, isómero *E*), 5.08 (s, 2H, isómero *Z*), 4.84 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, isómero *E*), 4.68 (br s, 1H, isómero *Z*), 4.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, isómero *Z*), 4.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, isómero *E*), 4.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, isómero *Z*). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.6, 152.5, 138.6, 137.3, 129.0, 128.9, 128.6, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.3, 82.8, 65.2, 64.8, 52.3. **HRMS (ESI+)** calculada para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 268.1332, encontrada: 268.1344.

**(*E/Z*)-3-[(3-Etoxi-3-oxopropil)amino]acrilato de bencilo, 39**

A partir del hidrocloreto de etil 3-aminopropionato (3.03 g, 21.5 mmol, 1.0 equiv.) y Et<sub>3</sub>N (1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **39** se obtuvo como una mezcla de isómeros *E/Z* 1:0.6 con un 13% de rendimiento como un aceite amarillo claro. *R<sub>f</sub>* = 0.5 (40% AcOEt).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (br s, 1H, isómero *Z*), 7.38 (dd, *J* = 13.3, 8.4 Hz, 1H, isómero *E*), 7.35-7.27 (m, 10H, isómeros *E/Z*), 6.56 (dd, *J* = 13.1, 8.0 Hz, 1H, isómero *Z*), 5.27 (br s, 1H, isómero *E*), 5.04 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H, isómero *E*), 4.70 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, isómero *E*), 4.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, isómero *Z*), 4.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, isómero *Z*), 4.05 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H, isómeros *E/Z*), 3.49-3.37 (m, 2H, isómero *Z*), 3.38-3.25 (m, 2H, isómero *E*), 3.27-3.12 (m, 2H, isómero *E*), 3.46 – 2.38 (m, 2H, isómero *Z*), 1.14 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H, isómeros *E/Z*). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.9, 171.5, 170.5, 169.7, 152.6, 149.7, 141.3, 137.3, 137.2, 128.5, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.4, 127.0, 85.3, 82.3, 65.03, 64.95, 64.9, 64.6, 60.9, 44.3, 36.1, 14.2. HRMS (ESI+) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 278.1386, encontrada: 278.1387.

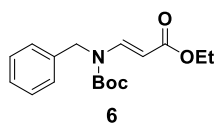
### 2.5.3.2.2. Procedimiento general para la síntesis de las (*E*)-enamidas **6**, **40-43**, **48-50**, **52**



<b>18</b>	$\text{Boc}_2\text{O}$	<b>6</b>
<b>28</b>	$\text{Boc}_2\text{O}$	<b>40</b>
<b>29</b>	$\text{Boc}_2\text{O}$	<b>41</b>
<b>30</b>	$\text{Boc}_2\text{O}$	<b>42</b>
<b>31</b>	$\text{Boc}_2\text{O}$	<b>43</b>
<b>36</b>	$\text{Boc}_2\text{O}$	<b>48</b>
<b>38</b>	$\text{Boc}_2\text{O}$	<b>49</b>
<b>39</b>	$\text{Boc}_2\text{O}$	<b>50</b>
<b>18</b>	$\text{BzCl}$	<b>52</b>

A una disolución de anhídrido de Boc o de cloruro de benzoilo (2.4 equiv) y DMAP (0.1 equiv) en DCM (0.1 M), se añadieron la enamina correspondiente (1.0 equiv) seguida de  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó (observado por cromatografía de capa fina). La reacción se paró con agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lavaron con NaCl saturado, secado sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas y evaporadas a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando el eluyente apropiado para cada caso.

#### (*E*)-3-[Bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino]acrilato de etilo, **6**



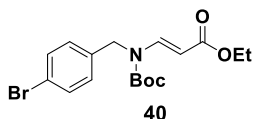
A partir de **18** (1.0 g, 4.9 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, el compuesto **6** fue obtenido con un 94% de rendimiento como un sólido amarillo claro.  $R_f$  = 0.6 (20%  $\text{AcOEt}$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.33 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.21-7.14 (m, 2H), 5.13 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.15 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.53



(s, 9H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.8, 152.5, 142.7, 136.1, 128.8, 127.5, 126.5, 98.6, 83.5, 60.0, 48.1, 28.2, 14.4. HRMS (FB+) calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 306.1705, encontrada: 306.1697. P.f. = 41-43 °C.

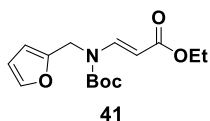
**(E)-3-[(4-Bromobencil)(*tert*-butoxicarbonil)amino]acrilato de etilo, 40**



A partir de **28** (940.1 mg, 3.3 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, el compuesto **40** fue obtenido con un 43% de rendimiento como un sólido amarillo.  $R_f = 0.5$  (30%  $\text{AcOEt}$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.25 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.04 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.5, 152.2, 142.4, 135.1, 131.9, 128.2, 121.3, 98.6, 83.7, 60.0, 47.4, 28.0, 14.4. HRMS (ESI+) calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Br}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 384.0804, encontrada: 384.0818. P.f. = 66-68 °C.

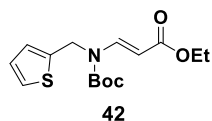
**(E)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(furan-2-ilmetil)amino]acrilato de etilo, 41**



A partir de **29** (1.04 g, 5.3 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, el compuesto **41** fue obtenido con un 32% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f = 0.5$  (30%  $\text{AcOEt}$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 20.8$  Hz, 1H), 5.32 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.09 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.2, 151.6, 149.5, 141.6, 141.9, 110.2, 108.0, 98.0, 83.1, 59.6, 40.9, 27.7, 14.1. HRMS (ESI+) calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_5$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 296.1462, encontrada: 296.1512.

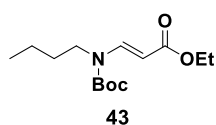
**(E)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino]acrilato de etilo, 42**



A partir de **30** (545.5 mg, 2.6 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, el compuesto **42** fue obtenido con un 40% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f$  = 0.6 (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.20 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.01-6.86 (m, 2H), 5.30 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.33-1.18 (m, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.6, 151.8, 142.0, 138.4, 126.6, 126.5, 125.3, 98.2, 83.7, 60.0, 43.1, 28.1, 14.4. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 312.1264, encontrada: 312.1264.

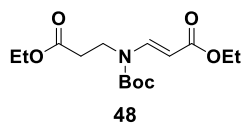
**(E)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(butil)amino]acrilato de etilo, 43**



A partir de **31** (310.5 mg, 1.5 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, el compuesto **43** fue obtenido con un 40% de rendimiento como un sólido amarillo claro.  $R_f$  = 0.5 (20% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.18 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H), 5.12 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H), 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.50 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.36-1.17 (m, 7H), 0.93 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.1, 152.3, 142.8, 97.0, 83.0, 60.0, 44.3, 28.9, 28.2, 20.2, 14.5, 13.9. **HRMS (FB+)** calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 272.1862, encontrada: 272.1865.

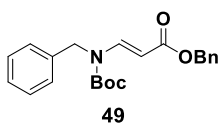
**(E)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(3-etoxi-3-oxopropil)amino]acrilato de etilo, 48**



A partir de **36** (307.6 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, el compuesto **48** fue obtenido con un 42% de rendimiento como un aceite amarillo.  $R_f$  = 0.6 (30% AcOEt).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.11 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.13 (dq, *J* = 11.7, 7.1 Hz, 4H), 3.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.24 (td, *J* = 7.1, 4.8 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.9, 167.7, 151.8, 142.1, 97.4, 83.5, 60.9, 60.0, 40.2, 31.8, 28.1, 14.4, 14.2. **HRMS (ESI+)** calculada para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 316.1754, encontrada: 316.1736.

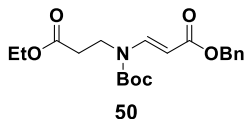
**(E)-3-[Bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino]acrilato de bencilo, 49**



A partir de **38** (1.2 g, 4.4 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, el compuesto **49** fue obtenido con un 44% de rendimiento como un sólido amarillo claro. *R<sub>f</sub>* = 0.5 (20% AcOEt).

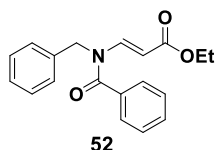
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.44 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 8H), 7.22-7.15 (m, 2H), 5.23 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 1.55 (s, 9H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.3, 152.2, 143.1, 136.4, 135.9, 128.7, 128.4, 128.1, 128.0, 127.4, 126.3, 97.9, 83.4, 65.7, 47.9, 27.9. **HRMS (ESI+)** calculada para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 368.1856, encontrada: 368.1866. **P.f.** = 55-57 °C.

**(E)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(3-etoxi-3-oxopropil)amino]acrilato de etilo, 50**



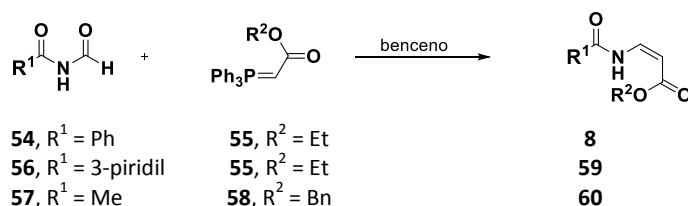
A partir de **39** (572.0 mg, 1.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, el compuesto **50** fue obtenido con un 32% de rendimiento como un aceite amarillo. *R<sub>f</sub>* = 0.5 (20% AcOEt).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.23 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 5H), 5.26 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.9, 167.5, 151.7, 142.7, 136.5, 128.6, 128.2, 128.2, 97.0, 83.6, 66.0, 60.9, 40.2, 31.8, 28.1, 14.2. **HRMS (ESI+)** calculada para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 400.1730, encontrada: 400.1728.

**(E)-3-(N-Bencilbenzamido)acrilato de etilo, 52**

A partir de **18** (1.5 g, 7.3 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, el compuesto **52** fue obtenido con un 40% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f$  = 0.4 (30% AcOEt).

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 7.41 (dd,  $J$  = 13.0, 5.8 Hz, 2H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.21 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 5.23 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.01 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.11 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).  **$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.7, 167.2, 143.8, 135.6, 133.7, 131.6, 129.0, 128.9, 128.5, 127.7, 126.8, 100.4, 60.2, 47.9, 14.3. **HRMS (ESI+)** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 310.1437, encontrda: 310.1440. **P.f.** = 88-90 °C.

**2.5.3.3. Síntesis de las (Z)-enamidas 8, 59-60, 72-81****2.5.3.3.1. Procedimiento general para la síntesis de las (Z)-enamidas 8, 59-60**

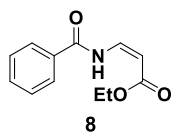
Los compuestos **8** y **59**<sup>41</sup> fueron sintetizados utilizando este método y sus espectros de  $^1\text{H}$  RMN concuerdan con los datos publicados previamente en la bibliografía.

Una disolución de *N*-formilamida (1.0 equiv) en benceno (0.1 M) se trató con el fosforano correspondiente (3.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 19 h. Tras la finalización de la reacción según lo indicado por el análisis de cromatografía de capa fina, el disolvente se eliminó a presión

<sup>41</sup> Villa, M. V. J.; Targett, S. M.; Barnes, J. C.; Whittingham, W. G.; Marquez, R. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1631-1633.

reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash en columna utilizando el eluyente apropiado para cada caso.

**(Z)-3-Benzamidoacrilato de etilo, 8**

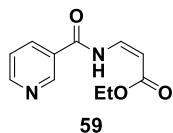


A partir de **54** (656.5 mg, 4.4 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, se obtuvo el compuesto **8** con un 42% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.62$  (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 11.5 (br s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.68 (dd,  $J = 9.1$ , 8.8 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 5.20 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía<sup>41</sup>.

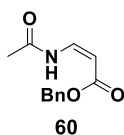
**(Z)-3-(Nicotinamido)acrilato de etilo, 59**



A partir de **56** (391.0 mg, 2.6 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, se obtuvo el compuesto **59** con un 45% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.43$  (70% AcOEt).

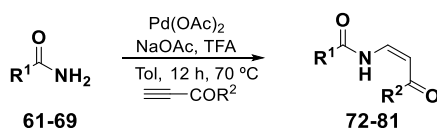
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.35 (br s, 1H), 8.67 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 8.18 (dt,  $J = 7.8$ , 1.0 Hz, 1H), 7.83 (td,  $J = 7.7$ , 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 11.9$ , 8.9 Hz, 1H), 7.44 (ddd,  $J = 7.6$ , 4.7, 1.2 Hz, 1H), 5.22 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.17$  Hz, 3H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía<sup>41</sup>.

**(Z)-3-Acetamidoacrilato de bencilo, 60****60**

A partir de **57** (435.4 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, se obtuvo el compuesto **60** con un 32% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f$  = 0.64 (70% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.40 (s, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 11.3, 9.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 5H), 5.27-5.09 (m, 3H), 2.15 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.0, 168.3, 138.6, 136.0, 128.8, 128.5, 128.2, 96.0, 66.1, 23.7. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 242.0787, encontrada: 242.0784. **P.f.** = 66-68 °C.

2.5.3.3.2. Procedimiento general para la síntesis de las (Z)-enamidas **72-81**

<b>61</b> , $\text{R}^1 = p\text{-Br-C}_6\text{H}_4$	$\text{R}^2 = \text{OEt}$	<b>72</b>
<b>62</b> , $\text{R}^1 = p\text{-Br-C}_6\text{H}_4$	$\text{R}^2 = \text{OEt}$	<b>73</b>
<b>63</b> , $\text{R}^1 = p\text{-OMe-C}_6\text{H}_4$	$\text{R}^2 = \text{OEt}$	<b>74</b>
<b>64</b> , $\text{R}^1 = m\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	$\text{R}^2 = \text{OEt}$	<b>75</b>
<b>65</b> , $\text{R}^1 = o\text{-F-C}_6\text{H}_4$	$\text{R}^2 = \text{OEt}$	<b>76</b>
<b>66</b> , $\text{R}^1 = 2\text{-tiofenil}$	$\text{R}^2 = \text{OEt}$	<b>77</b>
<b>67</b> , $\text{R}^1 = \text{O}^t\text{Bu}$	$\text{R}^2 = \text{OEt}$	<b>78</b>
<b>68</b> , $\text{R}^1 = \text{Ph}$	$\text{R}^2 = \text{NBn}_2$	<b>79</b>
<b>68</b> , $\text{R}^1 = \text{Ph}$	$\text{R}^2 = \text{morfolina}$	<b>80</b>
<b>69</b> , $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CHNHC(O)C}_6\text{H}_5$	$\text{R}^2 = \text{OEt}$	<b>81</b>

Los compuestos **72**<sup>42</sup>, **73-74**, **77**<sup>43</sup> y **79**<sup>44</sup> fueron sintetizados utilizando este método y sus espectros de  $^1\text{H RMN}$  concuerdan con los datos publicados previamente en la bibliografía.

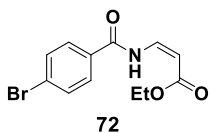
<sup>42</sup> Lee, J. M.; Ahn, D.; Jung, D. Y.; Lee, J.; Do, Y.; Kim S. K.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12954-12962.

<sup>43</sup> Panda, M.; Mothkuri, R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9407-9412.

<sup>44</sup> Nicolau, K. C.; Mathison, C. J. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5992-5997.

En un matraz seco se pesó  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.01 equiv), acetato sódico (2.0 equiv), la amida correspondiente (1.0 equiv), ácido trifluoroacético (5.0 equiv) y tolueno anhidro (23 mL/ 9.6 mmol de amida). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min bajo atmósfera de argón a temperatura y a continuación se añadió el alquino correspondiente (1.5 equiv) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó 5 min a temperatura ambiente y después se agitó a 70 °C durante toda la noche bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se paró con agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3x20 mL). El conjunto de fases orgánicas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente 5% AcOEt.

#### (Z)-3-(4-Bromobenzamido)acrilato de etilo, **72**

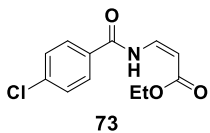


A partir de **61** (1.5 g, 7.5 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **72** se obtuvo con un 12% de rendimiento como un sólido amarillo claro.  $R_f = 0.8$  (5% AcOEt)

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.50 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.69 (dd,  $J = 10.9, 8.9$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.26 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>42</sup>

#### (Z)-3-(4-Clorobenzamido)acrilato de etilo, **73**

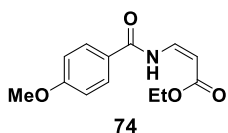


A partir de **62** (1.5 g, 9.6 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **73** se obtuvo con un 40% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.78$  (5% AcOEt).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.54 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 11.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 5.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía<sup>43</sup>.

#### (Z)-3-(4-Metoxibenzamido)acrilato de etilo, **74**

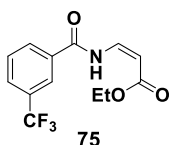


A partir de **63** (1.5 g, 9.9 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **74** se obtuvo con un 36% de rendimiento como un sólido blanco. *R<sub>f</sub>* = 0.81 (5% AcOEt).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.46 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 11.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H) 3.89 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>43</sup>

#### (Z)-3-[3-(Trifluorometil)benzamido]acrilato de etilo, **75**



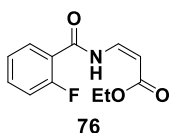
A partir de **64** (1.5 g, 7.9 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **75** se obtuvo con un 38% de rendimiento como un sólido amarillo claro. *R<sub>f</sub>* = 0.8 (5% AcOEt).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.80-7.59 (m, 2H), 5.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.7, 163.3, 138.5, 133.4, 131.9 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 33.2 Hz), 130.5, 129.7, 129.5 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3.6 Hz), 125.3 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz), 120.1 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 272.5 Hz), 98.3, 60.6, 14.4. <sup>19</sup>F RMN (282



MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -62.90 (s). **HRMS (ESI+)** calculada para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 288.0842, encontrada: 288.0847. **P.f.** = 75-77 °C.

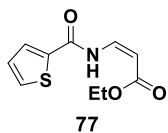
**(Z)-3-(2-Fluorobenzamido)acrilato de etilo, 76**



A partir de **65** (1.5 g, 10.8 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **76** se obtuvo con un 50% de rendimiento como un sólido blanco. **R<sub>f</sub>** = 0.7 (5% AcOEt).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11.57 (s, 1H), 8.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 13.5, 7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 11.5, 8.8 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.8, 162.9, 161.5, 137.8, 134.8, 132.5, 125.1, 119.8, 116.6, 98.2, 60.4, 14.4. **<sup>19</sup>F RMN** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -111.80 (s). **HRMS (ESI+)** calculada para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 238.0873, encontrada: 238.0877. **P.f.** = 68 – 70 °C.

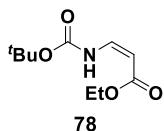
**(Z)-3-(Tiofeno-2-carboxamido)acrilato de etilo, 77**



A partir de **66** (1.5 g, 11.8 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **77** se obtuvo con un 40% de rendimiento como un sólido blanco. **R<sub>f</sub>** = 0.75 (5% AcOEt).

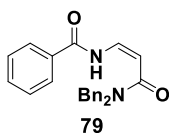
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.8 Hz, 5.6 Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 5.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>43</sup>

**(Z)-3-[(tert-Butoxicarbonil)amino]acrilato de etilo, 78**

A partir de **67** (1.5 g, 11.8 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **78** se obtuvo con un 35% de rendimiento como un aceite incoloro.  $R_f = 0.8$  (100% DCM).

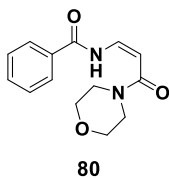
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.61 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.3, 152.4, 140.4, 94.0, 81.9, 59.9, 28.2, 14.4. **HRMS (FB+)** calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 216.1236, encontrada: 216.1247.

**(Z)-N-[3-(Dibencilamino)-3-oxoprop-1-en-1-il]benzamida, 79**

A partir de **68** (2.0 g, 16.5 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **79** se obtuvo con un 32% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.82$  (5%  $\text{AcOEt}$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.51 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.69 (dd,  $J = 10.9, 8.9$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.33-7.21 (m, 6H), 7.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 5.30 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.42 (s, 2H).

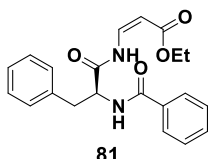
Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía<sup>44</sup>.

**(Z)-N-(3-Morfolino-3-oxoprop-1-en-1-il)benzamida, 80**

A partir de **68** (1.5 g, 12.4 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **80** se obtuvo con un 35% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.8$  (5%  $\text{AcOEt}$ ).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.47 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.76-7.64 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 7H), 3.58 (s, 2H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.0, 164.8, 137.8, 132.8, 132.6, 129.0, 127.9, 94.5, 67.0, 46.4, 41.9. **HRMS (FB+)** calculada para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 261.1239, encontrada: 261.1240. **P.f.** = 172-174 °C.

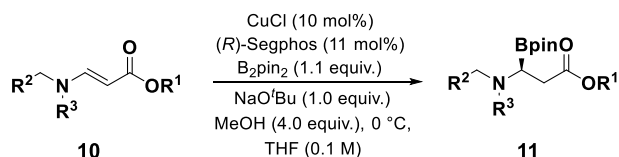
**(*S,Z*)-3-(2-Benzamido-3-fenilpropanamido)acrilato de etilo, 81**



A partir de **69** (800.0 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, el compuesto **81** se obtuvo con un 31% de rendimiento como un sólido blanco. **R<sub>f</sub>** = 0.8 (5% AcOEt).

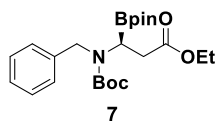
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.74 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 13.3, 6.2 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.00 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.31 – 3.14 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.74, 168.66, 167.73, 136.95, 135.70, 133.68, 132.06, 129.38, 128.96, 128.74, 127.43, 127.24, 98.50, 60.41, 55.12, 38.13, 14.29. **HRMS (ESI+)** calculada para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 367.1652, encontrada: 367.1649. **P.f.** = 99-101 °C.

## 2.5.4. Procedimiento general para la síntesis de los α-aminoboronatos 11



En un vial seco se pesa CuCl (2.0 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), (*R*)-Segphos (14.0 mg, 0.022 mmol, 11 mol%), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (56.0 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) y se sella con un septum. El vial se conecta a la línea de vacío-argón, realizando ciclos de vacío-argón (x3). Se añadió THF (1.0 mL/0.2 mmol de **10**) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se adicionó NaO<sup>t</sup>Bu (disolución 2M en THF, 0.1 mL, 0.2 mmol, 1.0 equiv) y la disolución marrón oscura se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y una disolución de **10** (1.0 equiv) en THF (1 mL) se añadió seguida de metanol (32 µL, 0.8 mmol, 4.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta que se completó (observado por cromatografía en capa fina). El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente 30% AcOEt y alúmina como fase estacionaria.

**(*R*)-3-[Bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etilo, 7**



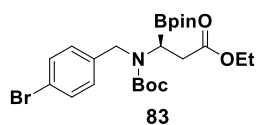
A partir de **6** (62.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **7** se obtuvo con un 68% de rendimiento como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* = 0.7 (30% AcOEt).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-7.09 (m, 5H), 4.33 (q, *J* = 15.7 Hz, 2H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.01 (dd, *J* = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 16.9, 5.1 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 16.9, 7.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.11 (s, 6H), 1.09 (s, 6H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.6, 161.5, 136.7, 128.6, 127.6, 127.5,

86.5, 80.7, 60.3, 48.6, 35.1, 28.5, 25.4, 25.0, 14.2.  $^{11}\text{B}$  RMN (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.1. HRMS (ESI+) calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{BNO}_6$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 434.2708, encontrada: 434.2727.

El compuesto **7** fue obtenido con una relación enantiomérica de 96:4 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (95:5), 1.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 8.3$  min,  $\tau_{\text{mayoritario}} = 9.2$  min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +25.7$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(*R*)-3-[(4-Bromobencil)(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etilo, **83****

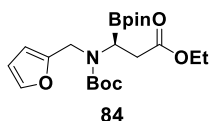


A partir de **40** (76.8 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **83** se obtuvo con un 62% de rendimiento como un aceite incoloro.  $R_f = 0.5$  (30% AcOEt).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.35 (q,  $J = 15.9$ , 2H), 4.11-3.89 (m, 2H), 3.04 (dd,  $J = 8.1$ , 4.8 Hz, 1H), 2.65 (dd,  $J = 16.9$ , 4.8 Hz, 1H), 2.36 (dd,  $J = 17.0$ , 8.2 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.17 (s, 6H), 1.16 (s, 6H), 1.14 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.6, 161.0, 136.1, 131.7, 129.2, 121.3, 86.2, 81.1, 60.4, 48.5, 35.2, 28.5, 25.4, 24.9, 14.2.  $^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.6. HRMS (ESI+) calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{BNO}_6\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 512.1813, encontrada: 512.1816.

El compuesto **83** se obtuvo con una relación enantiomérica de 95:5 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IA [hexano/*i*PrOH (98:2), 1.0 mL/min]:  $\tau_{\text{mayoritario}} = 9.0$  min,  $\tau_{\text{minoritario}} = 11.5$  min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +23.9$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(*R*)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(furan-2-ilmetil)amino]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etilo, **84****

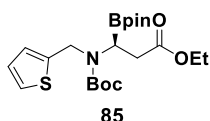


A partir de **41** (38.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **84** se obtuvo con un 65% de rendimiento como un aceite incoloro.  $R_f$  = 0.5 (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.26 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 6.24 (q,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 6.16 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.36 (q,  $J$  = 16.0 Hz, 2H), 4.07 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.03 (dd,  $J$  = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J$  = 17.0, 5.1 Hz, 1H), 2.38 (dd,  $J$  = 17.0, 7.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.20 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.14 (s, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.7, 161.1, 150.2, 142.2, 110.4, 108.3, 86.3, 80.8, 60.2, 41.8, 34.9, 28.5, 25.3, 25.0, 14.3.  $^{11}\text{B RMN}$  (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.6. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{BNO}_7$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 424.2501, encontrada: 424.2497.

El compuesto **84** se obtuvo con una relación enantiomérica de 95:5 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (98:2), 1.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}}$  = 16.2 min,  $\tau_{\text{mayoritario}}$  = 18.0 min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +29.4 ( $c$  = 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(*R*)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(tiofen-2-ilmetil)amino]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etilo, **85****



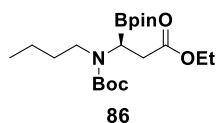
A partir de **42** (62.3 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **85** se obtuvo con un 56% de rendimiento como un aceite incoloro.  $R_f$  = 0.5 (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.23-7.15 (m, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J$  = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 4.53 (dd,  $J$  = 42.4, 15.8 Hz, 2H), 4.21-3.98 (m, 2H), 3.10 (dd,  $J$  = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J$  = 17.0, 4.8 Hz, 1H), 2.37 (dd,  $J$  = 17.1, 7.9

Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.21 (t,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.15 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.9, 161.0, 139.1, 126.9, 126.7, 125.5, 86.8, 80.8, 60.4, 43.5, 35.2, 28.6, 25.3, 25.0, 14.3.  $^{11}\text{B}$  RMN (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.6. HRMS (ESI+) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{BNO}_6\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 440.2272, encontrada: 440.2278.

El compuesto **85** se obtuvo con una relación enantiomérica de 92:8 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (98:2), 1.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 16.0$  min,  $\tau_{\text{mayoritario}} = 18.0$  min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +18.6$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-3[(*tert*-Butoxycarbonil)(butil)amino]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etilo, 86**

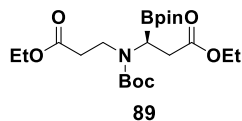


A partir de **43** (51.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **86** se obtuvo con un 73% de rendimiento como un aceite

incoloro.  $R_f = 0.5$  (30%  $\text{AcOEt}$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.34-3.20 (m, 1H), 3.09-2.84 (m, 2H), 2.65 (dd,  $J = 16.8, 4.7$  Hz, 1H), 2.33 (dd,  $J = 16.8, 8.2$  Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.33-1.19 (m, 7H), 1.15 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 0.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8, 161.5, 86.4, 80.1, 60.2, 43.5, 35.1, 29.6, 28.4, 25.2, 25.0, 19.9, 14.2, 13.6.  $^{11}\text{B}$  RMN (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.9. HRMS (FB+) calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{BNO}_6$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 400.2864, encontrada: 400.2874.

El compuesto **86** se obtuvo con una relación enantiomérica de 95:5 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (95:5), 1.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 6.8$  min,  $\tau_{\text{mayoritario}} = 7.4$  min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +22.7$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

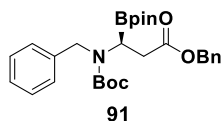
**(R)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(3-etoxi-3-oxopropil)amino]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etilo, 89**

A partir de **48** (63.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto

**89** se obtuvo con un 70% de rendimiento como un aceite incoloro.  $R_f = 0.4$  (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.11 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 3.70-3.56 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.01 (dd,  $J = 8.2, 4.8$  Hz, 1H), 2.72-2.51 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.27-1.19 (m, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.15 (s, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.7, 171.2, 160.9, 86.4, 83.3, 80.9, 60.8, 60.5, 40.4, 35.1, 32.8, 25.0, 24.6, 14.3, 14.2. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{BNO}_8$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 444.2763, encontrada: 444.2776.

El compuesto **89** se obtuvo con una relación enantiomérica de 91:9 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (95:5), 1.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 9.1$  min,  $\tau_{\text{mayoritario}} = 10.0$  min.  $[\alpha]^{20}_D = +18.6$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-3-[Bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de bencilo, 91**

A partir de **49** (73.5 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **91**

se obtuvo con un 65% de rendimiento como un aceite incoloro.  $R_f = 0.5$  (30% AcOEt).

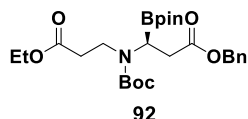
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34-7.18 (m, 8H), 7.14 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.96 (q,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 4.36 (dd,  $J = 43.8, 15.7$  Hz, 2H), 3.08 (dd,  $J = 7.5, 5.3$  Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J = 16.9, 5.2$  Hz, 1H), 2.42 (dd,  $J = 16.9, 7.7$  Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.16 (s, 6H), 1.14 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.3, 161.3, 136.6, 136.1,



128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.5, 86.4, 83.2, 80.7, 66.0, 48.6, 34.9, 28.4, 25.3, 24.9, 24.8, 24.5.  $^{11}\text{B}$  RMN (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.5. HRMS (ESI+) calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{BNO}_6$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 496.2864, encontrada: 496.2884.

El compuesto **91** se obtuvo con una relación enantiomérica de 95:5 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (98:2), 1.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 16.8$  min,  $\tau_{\text{mayoritario}} = 19.6$  min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +21.7$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(*R*)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(3-etoxi-3-oxopropil)amino]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de bencilo, 92**



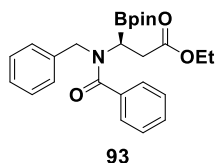
A partir de **50** (75.5 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **92** se obtuvo con un 59% de rendimiento como un

aceite incoloro.  $R_f = 0.5$  (30% AcOEt).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34 (s, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.09 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.68-3.52 (m, 1H), 3.33-3.18 (m, 1H), 3.01 (dd,  $J = 7.9, 4.8$  Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J = 16.9, 4.8$  Hz, 1H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.23 (t, 3H), 1.16 (s, 6H), 1.14 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.4, 171.0, 160.8, 136.1, 128.58, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 86.2, 80.8, 66.2, 60.7, 40.4, 34.8, 32.7, 28.4, 25.3, 24.9, 14.1.  $^{11}\text{B}$  RMN (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.3. HRMS (ESI+) calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{BNO}_8$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 506.2919, encontrada: 506.2934.

El compuesto **92** se obtuvo con una relación enantiomérica de 91:9 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (95:5), 1.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 14.8$  min,  $\tau_{\text{mayoritario}} = 17.6$  min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +15.5$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-3-(N-Bencilbenzamido)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etilo, 93**

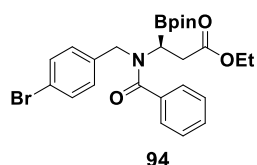


A partir de **18** (62.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **93** se obtuvo con un 38% de rendimiento como un aceite incoloro.  $R_f = 0.5$  (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.66-7.60 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.90 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 4.04-3.83 (m, 2H), 3.10 (dd,  $J = 6.8, 4.3$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 16.9, 4.2$  Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J = 16.9, 6.9$  Hz, 1H), 1.20 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.0, 173.4, 134.5, 132.3, 129.1, 128.9, 128.5, 128.2, 128.1, 127.3, 80.3, 60.3, 50.7, 33.6, 25.4, 25.2, 14.2.  $^{11}\text{B RMN}$  (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.1. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BNO}_5$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 438.2446, encontrada: 438.2429.

El compuesto **93** fue obtenido con una relación enantiomérica de 91:9 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (95:5), 1.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 13.6$  min,  $\tau_{\text{mayoritario}} = 17.1$  min.  $[\alpha]_D^{20} = +36.0$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-3-[N-(4-Bromobencil)benzamido]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etilo, 94**



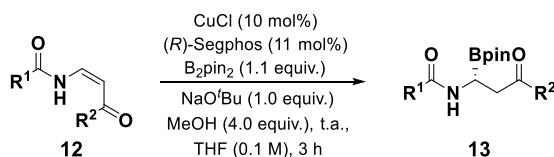
A partir de **28** (77.6 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **94** se obtuvo con un 38% de rendimiento como un aceite incoloro.  $R_f = 0.4$  (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.04 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.83 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.03-3.87 (m, 2H), 3.07 (dd,  $J = 6.0, 4.1$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 17.1$ ,

2.7 Hz, 1H), 2.45 (dd,  $J = 17.1, 7.2$  Hz, 1H), 1.20 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.14 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.2, 173.4, 133.7, 132.5, 132.3, 129.0, 128.9, 128.4, 128.0, 127.1, 80.4, 60.5, 50.4, 33.8, 25.5, 25.2, 14.2. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{BNO}_5\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 516.1551, encontrada: 516.1552.

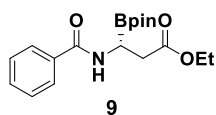
El compuesto **94** se obtuvo con una relación enantiomérica de 91:9 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IA [hexano/ $i$ PrOH (95:5), 1.0 mL/min]:  $\tau_{\text{mayoritario}} = 6.4$  min,  $\tau_{\text{minoritario}} = 9.8$  min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +20.9$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 2.5.5. Procedimiento general parra la síntesis de los $\alpha$ -aminoboronatos 13



En la caja seca, se pesó en un vial seco CuCl (2.0 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) (*R*)-Segphos (14.0 mg, 0.022 mmol, 11 mol%), NaO<sup>t</sup>Bu (19.2 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (56.0 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv) y se selló con un septum. El se sacó de la caja seca y se conectó a la línea de vacío-argón bajo atmósfera de argón. A continuación, se añadió THF (1.0 mL/0.2 mmol de **12**) y la disolución marrón oscura se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una disolución de **12** (1.0 equiv) en THF (1 mL) se adicionó seguida de metanol (32  $\mu\text{L}$ , 0.8 mmol, 4.0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía flash en columna usando gel de sílice desactivada (conteniendo 35% de agua p/p) como fase estacionaria y como eluyente 50% DCM/AcOEt. El producto, normalmente se aísla con una pequeña cantidad de pinacol, el cual se elimina calentando a 80 °C a vacío en un baño de aceite durante 30 min.

**(R)-3-Benzamido-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etilo, 9**

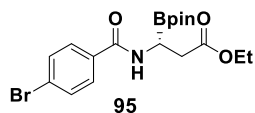


A partir de **8** (43.8 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **9** se obtuvo con un 96% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.5$  (50% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.20 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.58 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.09 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.69-2.51 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 15H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.6, 171.6, 133.9, 129.0, 128.2, 127.0, 80.7, 60.8, 35.3, 25.4, 25.1, 14.3.  $^{11}\text{B RMN}$  (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.9. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BNO}_5$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 348.1976, encontrada: 348.1969. **P.f.** = 156\*158 °C.

El compuesto **9** se obtuvo con una relación enantiomérica de 98:2 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (98:2), 3.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 5.4$  min,  $\tau_{\text{mayoritario}} = 6.2$  min.  $[\alpha]_D^{20} = -25.7$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-3-(4-Bromobenzamido)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etilo, 95**



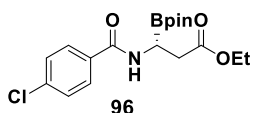
A partir de **72** (59.6 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **95** se obtuvo con un 77% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.5$  (50% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.14 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.12 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 2.73 – 2.44 (m, 2H), 1.35-1.11 (m, 15H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.4, 170.4, 132.3, 129.6, 128.8, 126.4, 81.1, 60.8, 35.2, 25.3, 25.0, 14.3.  $^{11}\text{B RMN}$  (96 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.6. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BNO}_5\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 426.1081, encontrada: 426.1081. **P.f.** = 152-154 °C.

El compuesto **95** se obtuvo con una relación enantiomérica de 96:4 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (98:2), 3.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}}$  = 4.2 min,  $\tau_{\text{mayoritario}}$  = 5.3 min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -26.1 ( $c$  = 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-3-(4-Clorobenzamido)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) propanoato de etilo, 96**

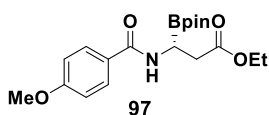


A partir de **73** (50.7 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **96** se obtuvo con un 71% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f$  = 0.5 (50% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.23 (s, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 4.23 -4.04 (m, 2H), 3.21 -3.03 (m, 1H), 2.73-2.44 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 15H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.3, 170.3, 140.2, 129.5, 129.3, 125.9, 81.1, 60.8, 35.2, 25.3, 25.0, 14.3.  $^{11}\text{B RMN}$  (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.1. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BNO}_5\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 382.1587, encontrada: 382.1597. **P.f.** = 158-160 °C.

El compuesto **96** se obtuvo con una relación enantiomérica de 96:4 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (98:2), 3.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}}$  = 4.0 min,  $\tau_{\text{mayoritario}}$  = 4.9 min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -60.2 ( $c$  = 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-3-(4-Metoxibenzamido)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etilo, 97**

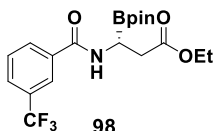


A partir de **74** (49.8 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **97** se obtuvo con un 79% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f$  = 0.5 (50% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.14 (s, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.90 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.13 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.01 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 2.74-2.42 (m, 2H), 1.35-1.11 (m, 15H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.7, 171.3, 164.2, 130.4, 118.6, 114.3, 80.3, 60.7, 55.6, 35.4, 25.4, 25.1, 24.9, 14.3.  $^{11}\text{B RMN}$  (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.8. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BNO}_6$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 378.2082, encontrada: 378.2089. **P.f.** = 151-153 °C.

El compuesto **97** se obtuvo con una relación enantiomérica de 95:5 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (98:2), 3.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}}$  = 13.5 min,  $\tau_{\text{mayoritario}}$  = 14.7 min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -65.5 ( $c$  = 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-[3-(trifluorometil)benzamido]propanoato de etilo, 98**



A partir de **75** (57.4 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **98** se obtuvo con un 76% de rendimiento como un sólido amarillo claro.  $R_f$  = 0.5 (50% AcOEt).

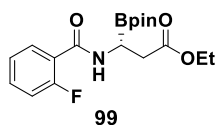
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.23-4.06 (m, 2H), 3.34-3.15 (m, 1H), 2.81-2.47 (m, 2H), 1.37-1.13 (m, 15H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.1,

169.5, 131.6 (q,  $J_{C-F} = 33.2$  Hz), 131.1, 129.8 (q,  $J_{C-F} = 3.4$  Hz), 129.6, 125.1 (q,  $J_{C-F} = 3.7$  Hz), 121.5 (q,  $J_{C-F} = 272.7$  Hz), 81.8, 60.9, 35.3, 25.3, 25.0, 14.3.  **$^{19}\text{F}$  RMN** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.91 (s). **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BNO}_5\text{F}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 416.1850, encontrada: 416.1840. **P.f.** = 122 – 124 °C.

El compuesto **98** se obtuvo con una relación enantiomérica de 96:4 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (98:2), 2.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 3.7$  min,  $\tau_{\text{mayoritario}} = 5.9$  min.  **$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$**  = -8.2 ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-3-(2-Fluorobenzamido)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)**

**propanoato de etilo, 99**



A partir de **76** (47.2 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **99** se obtuvo con un 75% de rendimiento como un sólido

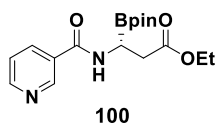
blanco. **R<sub>f</sub>** = 0.5 (50% AcOEt).

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.59 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.08 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 13.0, 5.6$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 11.9, 8.5$  Hz, 1H), 4.25-4.05 (m, 2H), 3.18-3.01 (m, 1H), 2.74-2.46 (m, 2H), 1.35-1.14 (m, 15H).  **$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.9, 167.7 (d,  $J_{C-F} = 3.2$  Hz), 163.4, 160.0, 135.7 (d,  $J_{C-F} = 9.9$  Hz), 132.7, 125.1 (d,  $J_{C-F} = 3.3$  Hz), 116.4 (d,  $J_{C-F} = 22.9$  Hz), 115.0 (d,  $J_{C-F} = 9.4$  Hz), 80.9, 60.7, 35.6, 25.3, 25.0, 14.3.  **$^{19}\text{F}$  RMN** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -112.03 (s).  **$^{11}\text{B}$  RMN** (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.5. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BNO}_5\text{FNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 388.1702, encontrada: 388.1686. **P.f.** = 76-78 °C.

El compuesto **99** se obtuvo con una relación enantiomérica de 91:9 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IA [hexano/*i*PrOH (90:10), 1.0 mL/min]:  $\tau_{\text{mayoritario}} = 7.5$  min,  $\tau_{\text{minoritario}} = 9.1$  min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -44.8$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(*R*)-3-(Nicotinamido)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)**

**propanoato de etilo, **100****



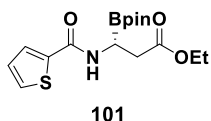
A partir de **59** (44.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **100** se obtuvo con un 60% de rendimiento como un sólido amarillo claro.  $R_f = 0.5$  (50% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.02 (s,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.76 (dd,  $J = 4.9, 1.6$  Hz, 1H), 8.25-8.06 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.37-3.18 (m, 1H), 2.80-2.51 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 15H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.9, 169.0, 153.7, 148.9, 135.8, 125.2, 123.6, 81.9, 60.9, 35.3, 25.2, 25.0, 14.3.  $^{11}\text{B RMN}$  (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22.4. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{BN}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 349.1929, encontrada: 349.1920. **P.f.** = 136-138°C.

El compuesto **100** se obtuvo con una relación enantiomérica de 96:4 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (90:10), 3.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 3.7$  min,  $\tau_{\text{mayoritario}} = 4.9$  min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -38.1$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



**(R)-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(tiofene-2-carboxamido)propanoate de etilo, 101**

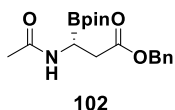


A partir de **77** (45.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **101** se obtuvo con un 76% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.5$  (50% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 4.23-4.05 (m, 2H), 3.26-3.06 (m, 1H), 2.78-2.47 (m, 2H), 1.33-1.15 (m, 15H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.2, 165.8, 132.9, 131.7, 128.2, 81.4, 60.8, 35.5, 25.3, 25.1, 14.3. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BNO}_5\text{S} [\text{M}+\text{H}^+]$ : 354.1541, encontrada: 354.1534. **P.f.** = 155-157 °C.

El compuesto **101** se obtuvo con una relación enantiomérica de 95:5 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (98:2), 3.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 8.3$  min,  $\tau_{\text{mayoritario}} = 12.2$  min.  $[\alpha]_D^{20} = -38.2$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-3-Acetamido-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de bencilo, 102**

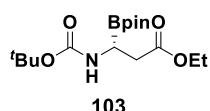


A partir de **60** (43.8 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **102** se obtuvo con un 49% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.5$  (50% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.67 (s, 1H), 7.34 (s, 5H), 5.12 (s, 2H), 2.89 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 2.72-2.40 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.18 (s, 12H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.8, 175.1, 135.9, 128.8, 128.5, 128.2, 80.6, 66.6, 35.2, 25.4, 25.1, 18.2.  $^{11}\text{B RMN}$  (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  31.0. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BNO}_5 [\text{M}+\text{H}^+]$ : 348.1976, encontrada: 348.1968. **P.f.** = 180-182 °C.

El compuesto **102** se obtuvo con una relación enantiomérica de 97:3 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (98:2), 3.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 10.5$  min,  $\tau_{\text{mayoritario}} = 18.0$  min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -81.1$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etilo, 103**

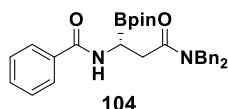


A partir de **78** (43.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **103** se obtuvo con un 67% de rendimiento como un aceite incoloro.  $R_f = 0.9$  (100% DCM).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.29 (s, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.23 (dd,  $J = 10.0, 5.9$  Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J = 17.4, 3.9$  Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J = 17.4, 6.3$  Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.36-1.13 (m, 15H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.7, 157.4, 83.6, 80.3, 60.5, 36.2, 28.4, 24.9, 24.7, 14.2.  $^{11}\text{B RMN}$  (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29.3. **HRMS (FB+)** calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{BNO}_6$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 344.2244, encontrada: 344.2250.

El compuesto **103** se obtuvo con una relación enantiomérica de 94:6 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IA [hexano/*i*PrOH (98:2), 1.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 7.5$  min,  $\tau_{\text{mayoritrio}} = 7.8$  min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -29.4$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-N-[3-(Dibencilamino)-3-oxo-1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propil]benzamida, 104**

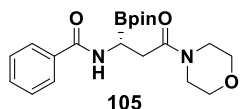


A partir de **79** (74.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **104** se obtuvo con un 96% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.5$  (50% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.53 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.33-7.21 (m, 5H), 7.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.58 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.29-3.17 (m, 1H), 2.90-2.67 (m, 2H), 1.18 (s,  $J = 1.7$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.9, 170.7, 136.7, 135.8, 133.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.2, 128.0, 127.8, 126.8, 80.8, 50.4, 48.8, 35.1, 25.3, 25.1, 25.0.  $^{11}\text{B RMN}$  (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.2. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{BN}_2\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 499.2763, encontrada: 499.2763. **P.f.** = 84-86 °C.

El compuesto **104** se obtuvo con una relación enantiomérica de 97:3 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IA [hexanos/ $i$ PrOH (98:2), 3.0 mL/min]:  $\tau_{\text{mayoritario}} = 13.0$  min,  $\tau_{\text{minoritario}} = 20.6$  min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -10.5$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-N-[3-Morfolino-3-oxo-1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propyl]benzamida, 105**

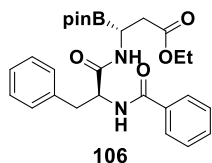


A partir de **80** (52.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **105** se obtuvo con un 67% de rendimiento como un sólido blanco.  $R_f = 0.5$  (50% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.26 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.56 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.76-3.55 (m, 6H), 3.56-3.39 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 2H), 1.25 (s, 12H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.7, 170.7, 133.2, 128.8, 128.7, 128.0, 80.7, 66.8, 66.6, 46.0, 42.5, 34.8, 25.2, 25.0. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BN}_2\text{O}_5$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 389.2242, encontrada: 389.2240. **P.f.** = 169-171 °C.

El compuesto **105** se obtuvo con una relación enantiomérica de >99:1 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IA [hexano/*i*PrOH (98:2), 2.0 mL/min]:  $\tau_{\text{mayoritario}} = 45.0$  min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -19.9$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(R)-3-[(S)-2-Benzamido-3-fenilpropanamido]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etilo, 106**

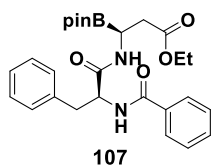


A partir de **81** (70.2 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **106** se obtuvo con un 53% de rendimiento como un sólido marrón.  $R_f = 0.5$  (50% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.53 -7.44 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.26 (t,  $J = 3.5$  Hz, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.94 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.06 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.30-3.08 (m, 3H), 2.57 (qd,  $J = 17.8$ , 5.9 Hz, 2H), 1.32-1.13 (m, 15H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.7, 172.9, 167.2, 136.2, 133.9, 131.9, 129.6, 128.8, 128.7, 127.21, 127.15, 83.5, 83.1, 60.8, 53.5, 53.3, 38.3, 35.6, 25.1, 24.9, 14.2.  $^{11}\text{B RMN}$  (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.3. **HRMS (ESI+)** calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{BN}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 495.2661, encontrada: encontrada. **P.f.** = 169-171 °C.

El compuesto **106** se obtuvo con una relación enantiomérica de 86:14 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (98:2), 3.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 13.6$  min,  $\tau_{\text{mayoritario}} = 18.4$  min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -51.3$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(S)-3-[(S)-2-Benzamido-3-fenilpropanamido]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato de etilo, 107**



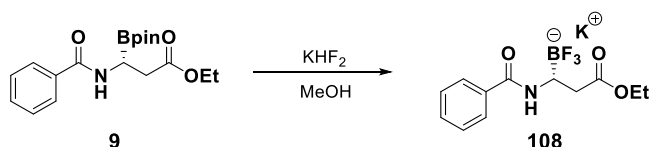
A partir de **81** (70.2 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto **107** se obtuvo con un 60% de rendimiento como un sólido marrón.  $R_f$  = 0.5 (50% AcOEt).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.53 -7.44 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.26 (t,  $J$  = 3.5 Hz, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.94 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.06 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.30-3.08 (m, 3H), 2.57 (qd,  $J$  = 17.8, 5.9 Hz, 2H), 1.32-1.13 (m, 15H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.7, 172.9, 167.2, 136.2, 133.9, 131.9, 129.6, 128.8, 128.7, 127.21, 127.15, 83.5, 83.1, 60.8, 53.5, 53.3, 38.3, 35.6, 25.1, 24.9, 14.2. . HRMS (ESI+) calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{BN}_2\text{O}_6$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 495.2661, encontrada: 495.2663. P.f. = 169-171 °C.

El compuesto **107** se obtuvo con una relación enantiomérica de 92:8 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/ $i$ PrOH (98:2), 3.0 mL/min]:  $\tau_{\text{mayoritario}}$  = 14.0 min,  $\tau_{\text{minoritario}}$  = 22.7 min.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +66.5 ( $c$  = 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

## 2.5.6. Funcionalización de los α-aminoboronatos 13

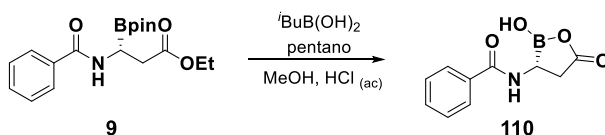
### 2.5.6.1. Síntesis del (*R*)-(1-benzamido-3-etoxi-3-oxopropilo)trifluoroborato de potasio, **108**<sup>45</sup>



A una disolución de **9** (80.3 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) en MeOH (2.4 mL) se añadió 4.5 M  $\text{KHF}_2(\text{ac})$  (0.48 mL, 2.16 mmol, 9.4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y se concentró hasta sequedad. El crudo se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  caliente para eliminar el pinacol. A continuación, se lavó con acetona caliente y el filtrado se concentró obteniendo el compuesto **108** con un 81% de rendimiento como un sólido blanco.

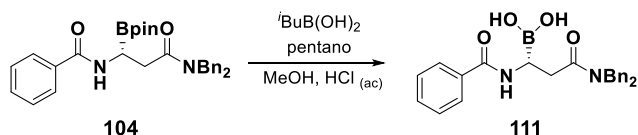
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Acetona): δ 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50-7.28 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.63-3.45 (m, 1H), 2.52-2.26 (m, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, Acetona): δ 206.6, 175.7, 167.8, 131.2, 128.9, 127.8, 74.9, 60.4, 37.3, 14.4. <sup>19</sup>F RMN (282 MHz, Acetona): δ 27.54. <sup>11</sup>B RMN (96 MHz, Acetona): δ 3.5. HRMS (ESI-) calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BF}_3\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 288.1014, encontrada: 288.1024. P.f. = 77.6-79.8 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +22.9 (*c* = 1.01, acetona).

<sup>45</sup> Inglis, S. R.; Woon, E. C. Y.; Thompson, A. L.; Schofield, C. J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 468-471.

2.5.6.2. Síntesis de *N*-(2-hidroxi-5-oxo-1,2-oxaborolan-3-il)benzamida, **110**

Pentano (0.6 mL, 0.2M) y metanol (0.6 mL, 0.2M) se añadieron a un vial que contenía **9** (60.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) y a continuación, el ácido borónico 2-metilpropano (90.7 mg, 0.89 mmol, 7.4 equiv.) fue añadido en una porción. Una disolución de 1 N HCl(ac) (0.4 mL) se adicionó a la mezcla de reacción, y la solución bifásica resultante se agitó vigorosamente 1 h. Se separaron las fases, y la fase orgánica se descartó. La fase acuosa se traspasa a un embudo de extracción y se extrae con pentano (2 x 10 mL). La fase acuosa-metanol se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se concentró a presión reducida manteniendo el baño externo 34 °C. El crudo de reacción se liofiliza para eliminar el agua obteniendo el producto **110** con un 98% de rendimiento como un sólido blanco.

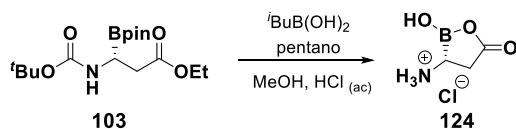
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7.84-7.74 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 1H), 3.30 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 17.9, 8.4 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 18.1, 4.8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 183.8, 171.3, 134.0, 131.9, 128.8, 126.9, 39.4. <sup>11</sup>B RMN (96 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7.7. HRMS (ESI+) calculada para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BNO<sub>4</sub> [M+Me]<sup>+</sup>: 234.0909, encontrada: 234.0930. P.f.: descompone a 190 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +67.0 (*c* = 1.01, MeOH).

2.5.6.3. Síntesis del ácido borónico (*R*)-1-Benzamido-3-dibencil-3-oxopropilo, **111**<sup>20</sup>

Pentano (0.6 mL, 0.2M) y metanol (0.6 mL, 0.2M) se añadieron a un vial que contenía **104** (60.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.). A continuación, se adicionó el ácido borónico 2-metilpropano (90.7 mg, 0.89 mmol, 7.4 equiv.) en una porción. Una disolución de 1 N HCl(ac) (0.4 mL) fue añadida a la mezcla de reacción, y la solución bifásica resultante se agitó vigorosamente durante toda la noche. Se separaron las fases, y la fase organica se descartó. La fase acuosa se traspasa a un embudo de extracción y se extrae con pentano (2 x 10 mL). La fase acuosa metanol se concentró a presión reducida manteniendo el baño externo a 34 °C. El crudo de reacción se liofiliza para eliminar el agua obteniendo el producto **111** con un 64% de rendimiento como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  8.08 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.79 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.30-7.14 (m, 7H), 4.88 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.68 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, MeOD):  $\delta$  183.0, 175.8, 136.8, 134.8, 134.7, 134.0, 133.9, 130.6, 130.3, 130.1, 129.9, 129.7, 129.1, 125.3, 54.7, 53.8, 43.1, 38.8. <sup>11</sup>B RMN (96 MHz, MeOD):  $\delta$  15.9. HRMS (ESI+) calculada para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M-OH]<sup>+</sup>: 399.1875, encontrada: 399.1884. P.f. = 134.1-136.4 °C.  $[\alpha]^{20}_D$  = +72.0 ( $c$  = 1.01, MeOH).

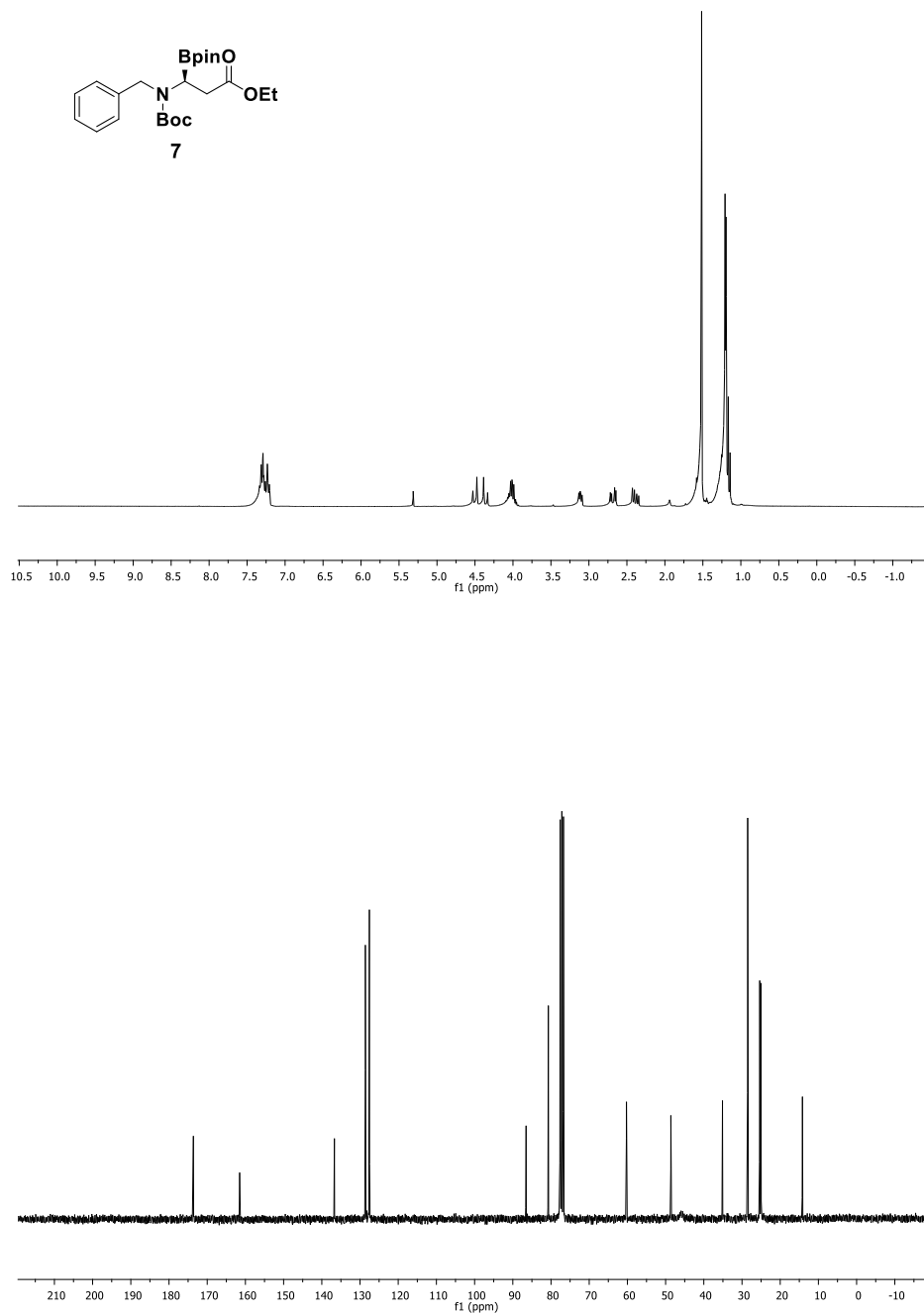


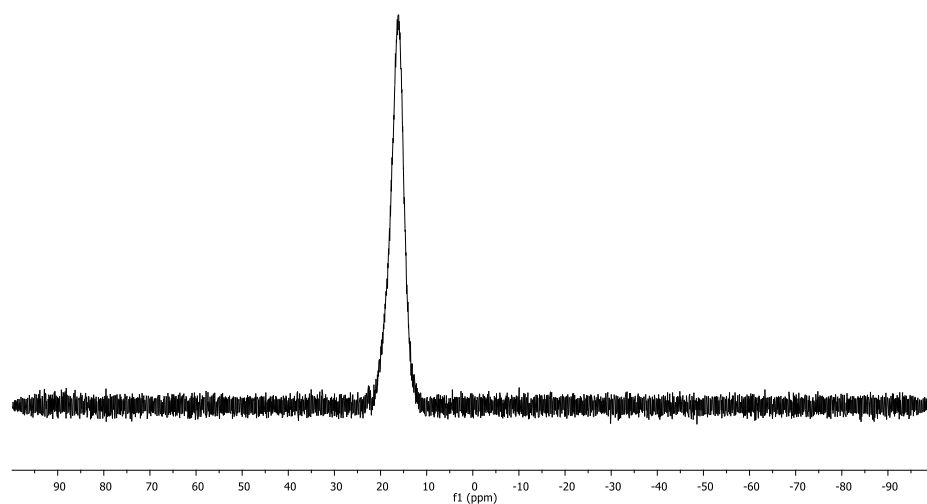
2.5.6.4. Síntesis del cloruro (*R*)-2-hidroxi-5-oxo-1,2-oxaborolan-3-amónico, **124**

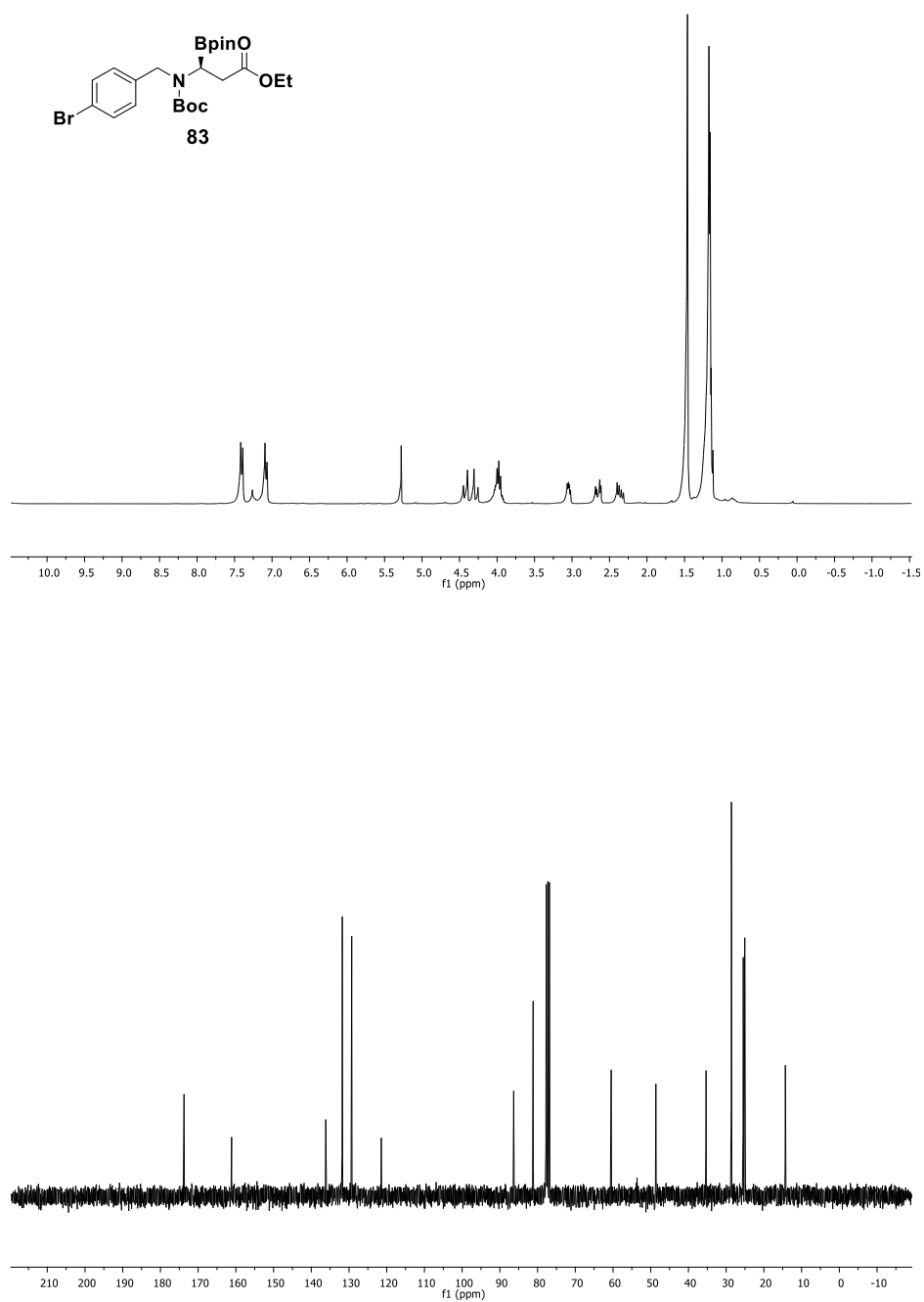
Pentano (3.0 mL, 0.2M) y metanol (3.0 mL, 0.2M) se añadieron a un vial que contenía **103** (200.1 mg, 0.58 mmol, 1.0 equiv). A continuación, el ácido borónico 2-metilpropano (437.5 mg, 4.3 mmol, 7.4 equiv.) se añadió en una porción. Una disolución acuosa 1 N de HCl (2.3 mL) fue adicionada a la mezcla de reacción, y la solución bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 2 h y 30 min. Se separaron las fases, y la fase organica se descartó. La fase acuosa se traspasa a un embudo de extracción y se extrae con pentano (3 x 10 mL). La fase acuosa metanol se concentró a presión reducida manteniendo el baño externo a 34 °C. A continuación, el sólido obtenido se agita con HCl (1.0 N) durante 1 h y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se liofiliza para eliminar el agua obteniendo el producto **124** con un 50% de rendimiento como un sólido amarillo.

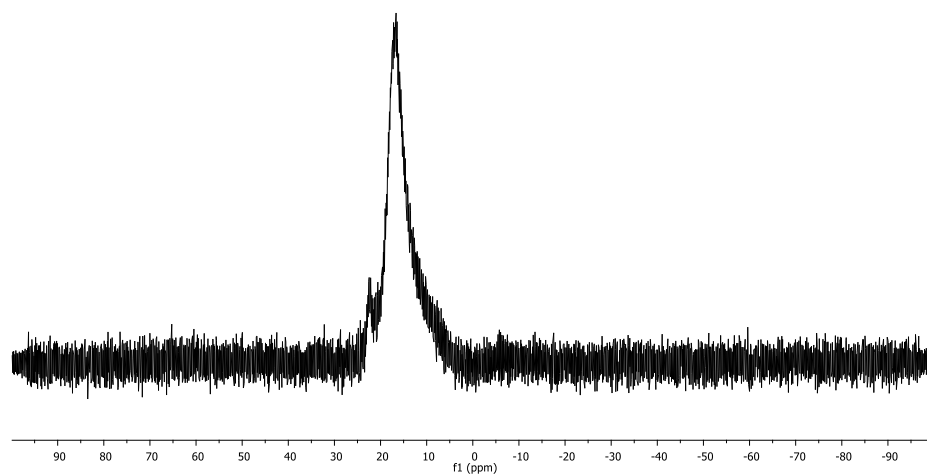
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 2.87 (dd, *J* = 18.3, 8.9 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 18.3, 3.3 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 180.5, 36.0. <sup>11</sup>B RMN (96 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 8.6. <sup>11</sup>B RMN (96 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 8.6. HRMS (ESI+) calculada para C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>BNO<sub>3</sub> [M-Cl]<sup>+</sup>: 116.0513, encontrada: 116.0514. P.f. = descompone a 251 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +11.6 (*c* = 1.01, MeOH).

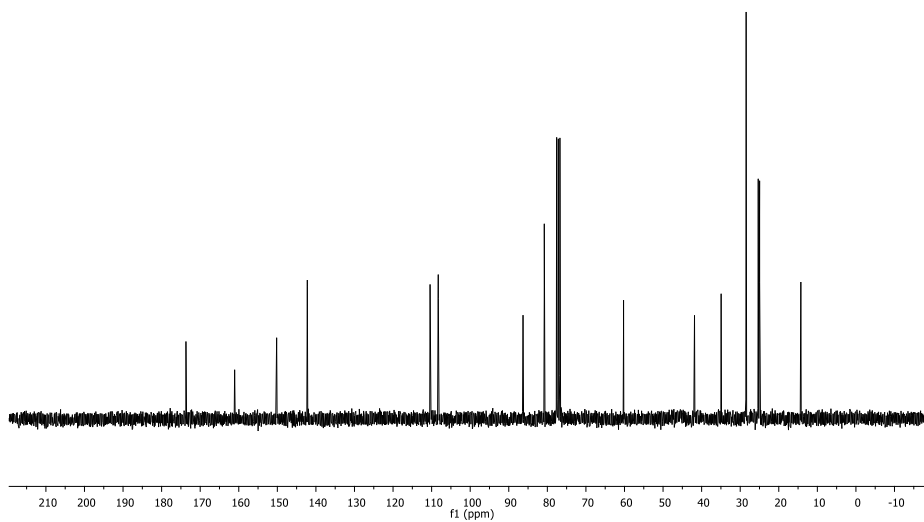
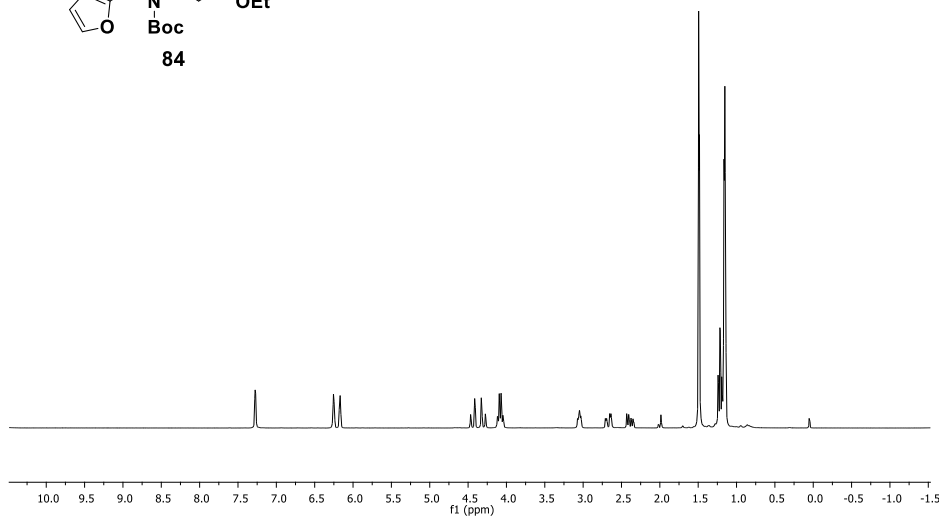
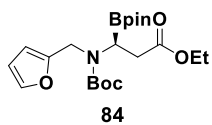
## 2.6. Espectro de RMN

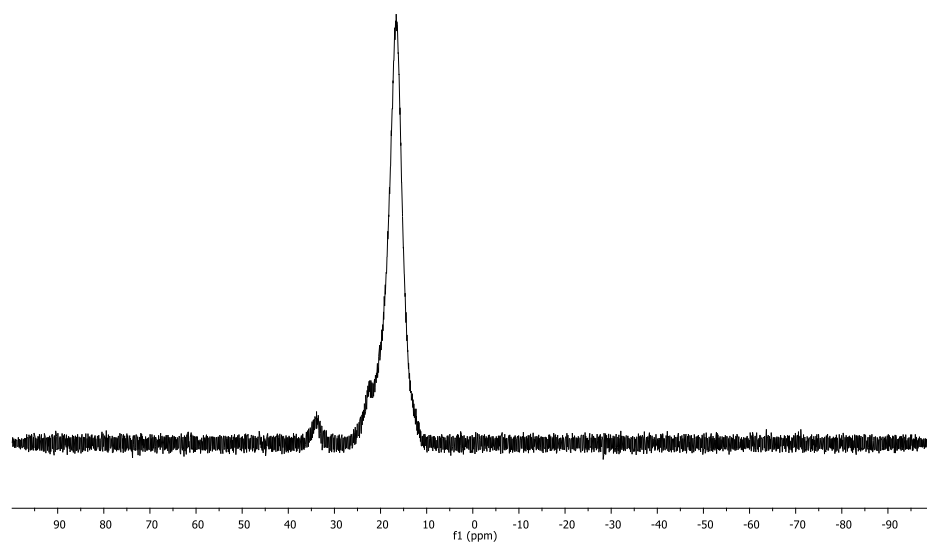


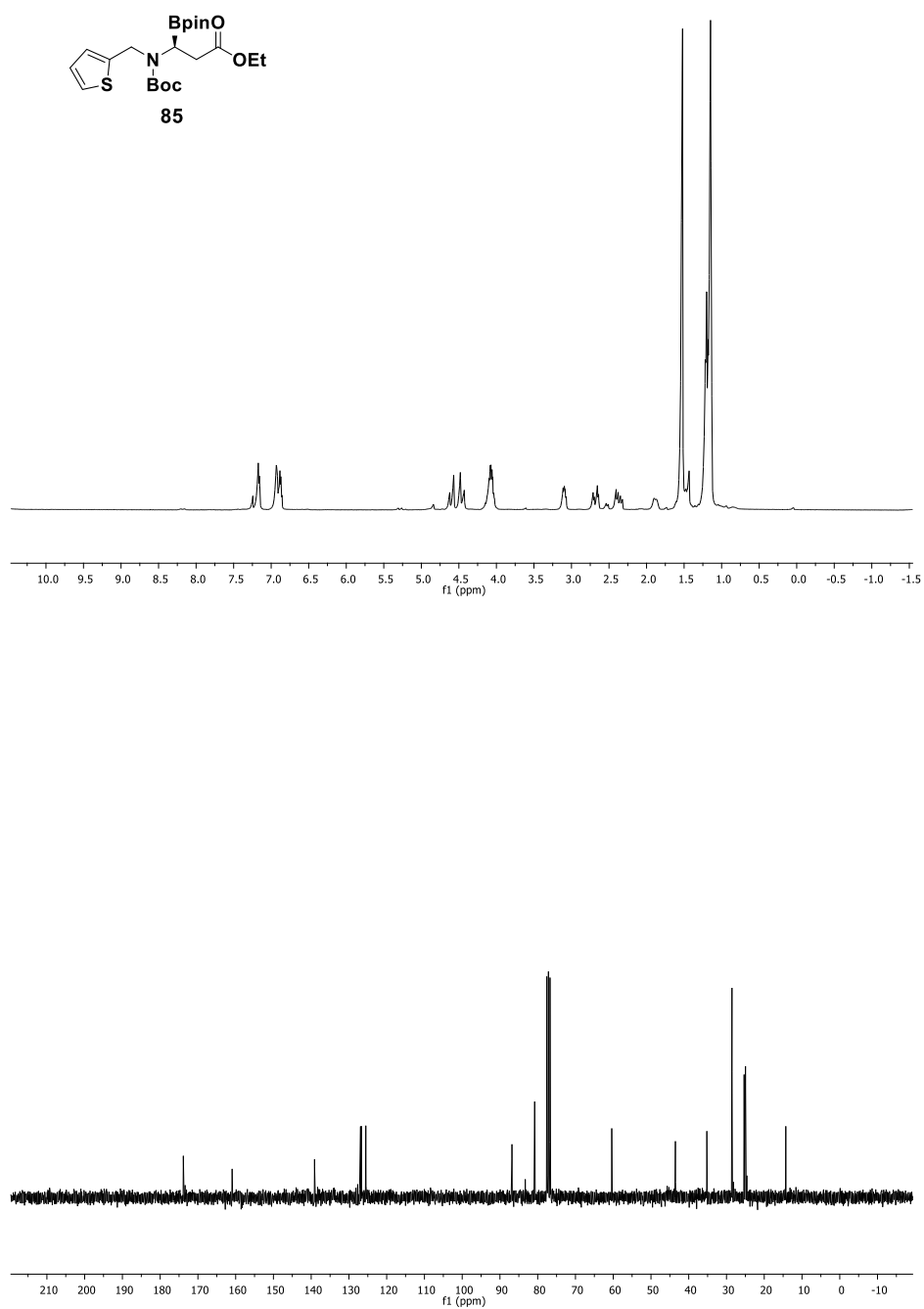




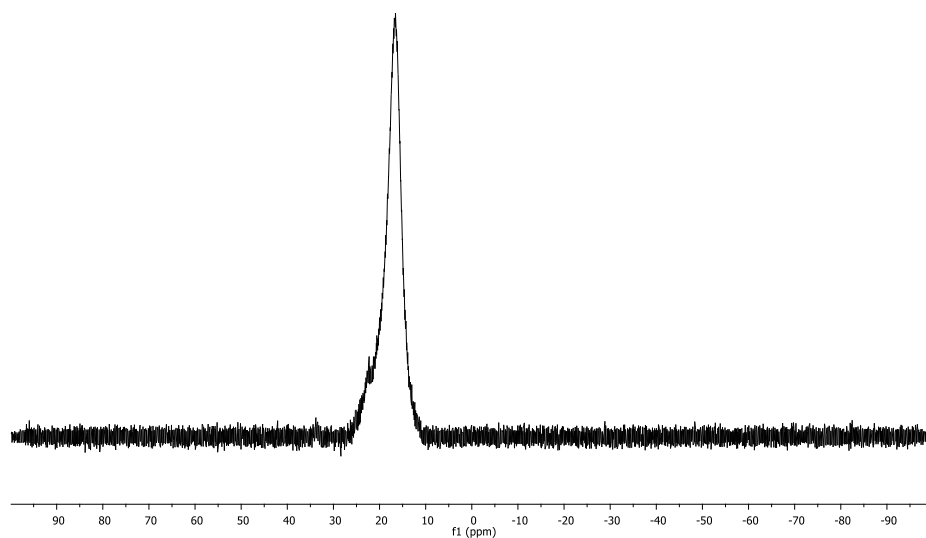


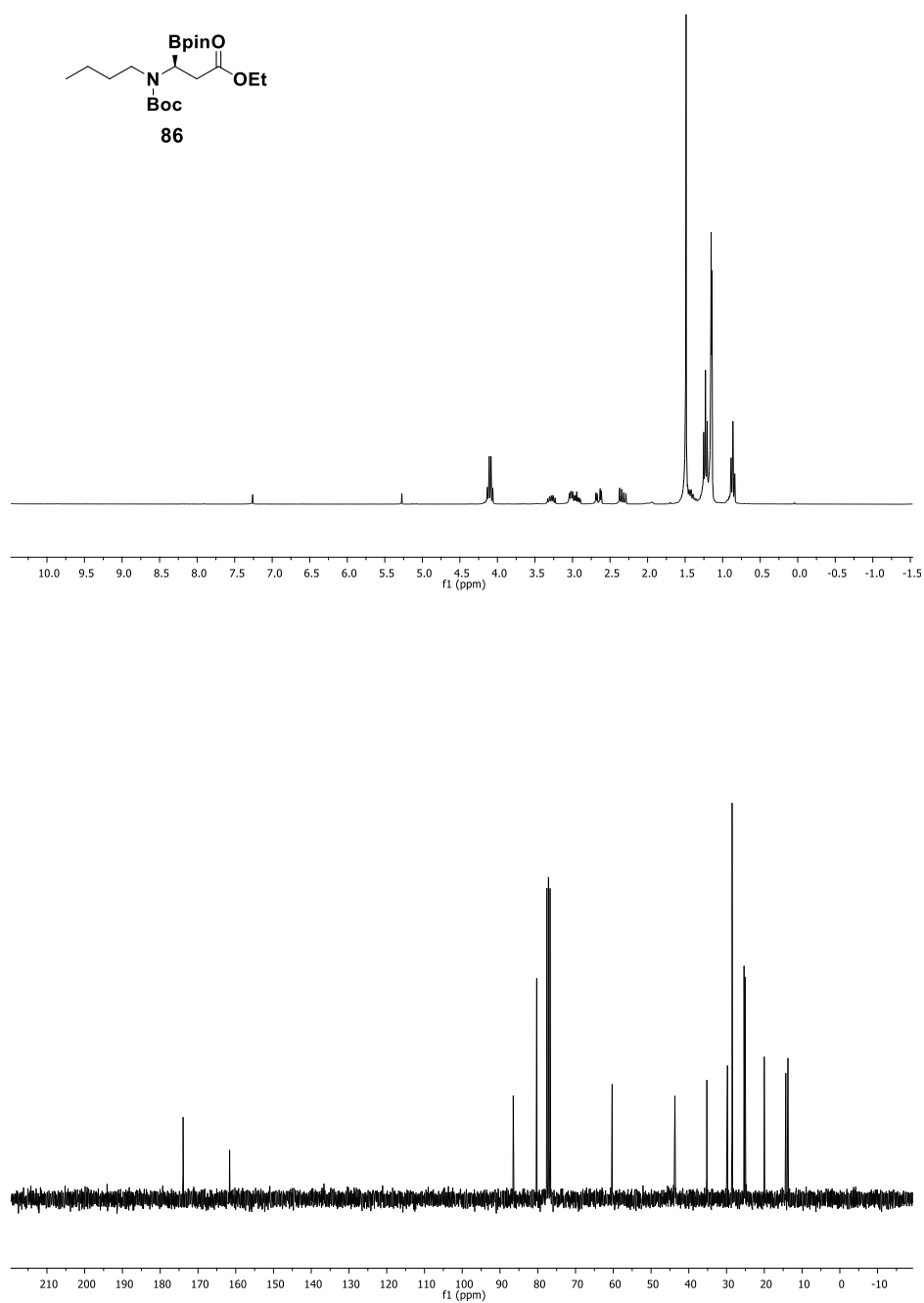


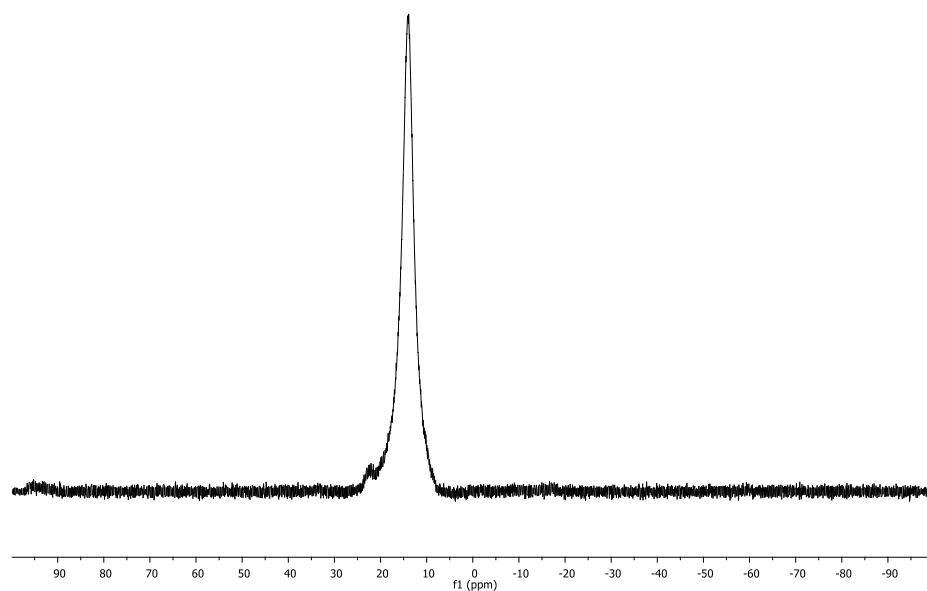


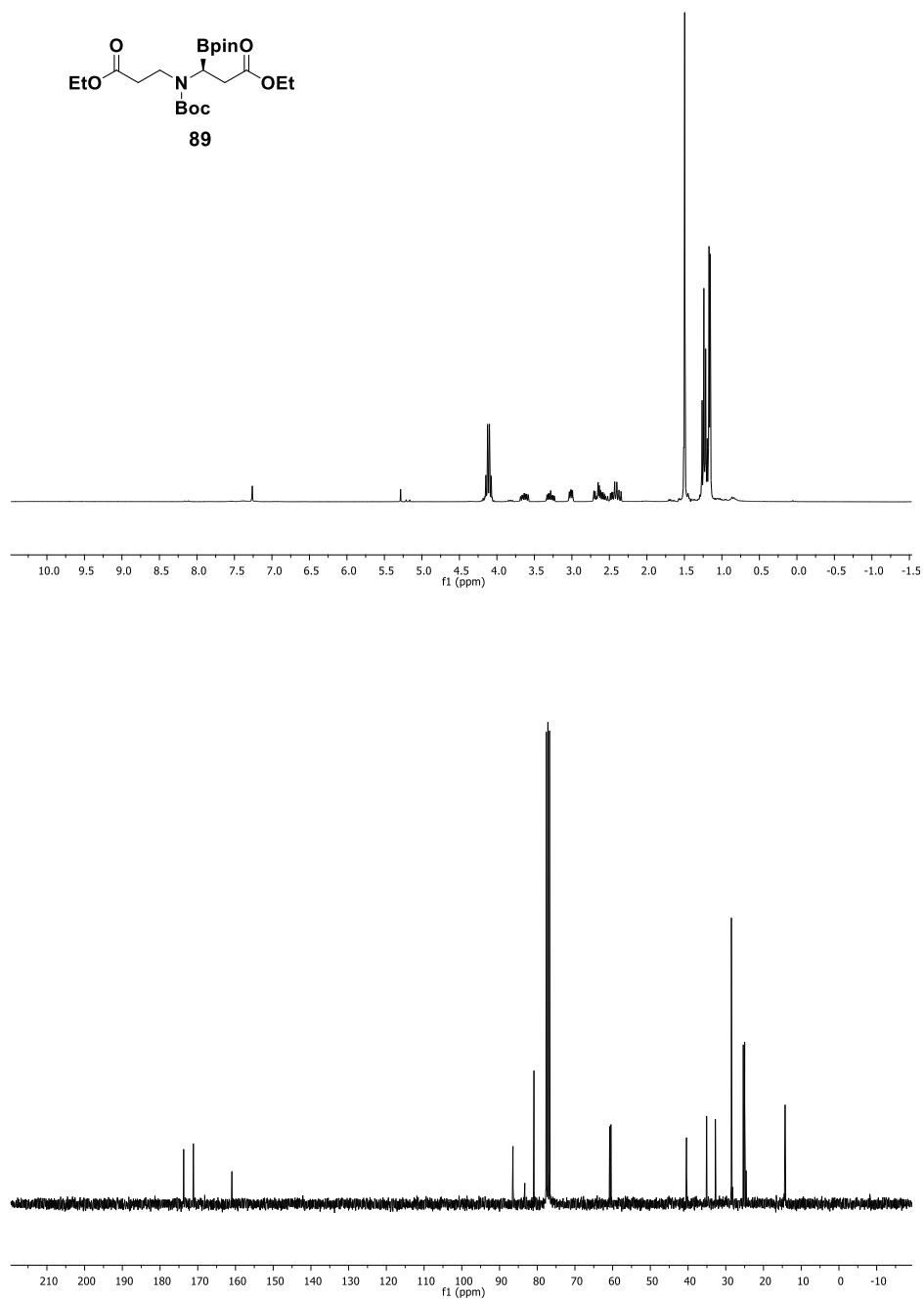


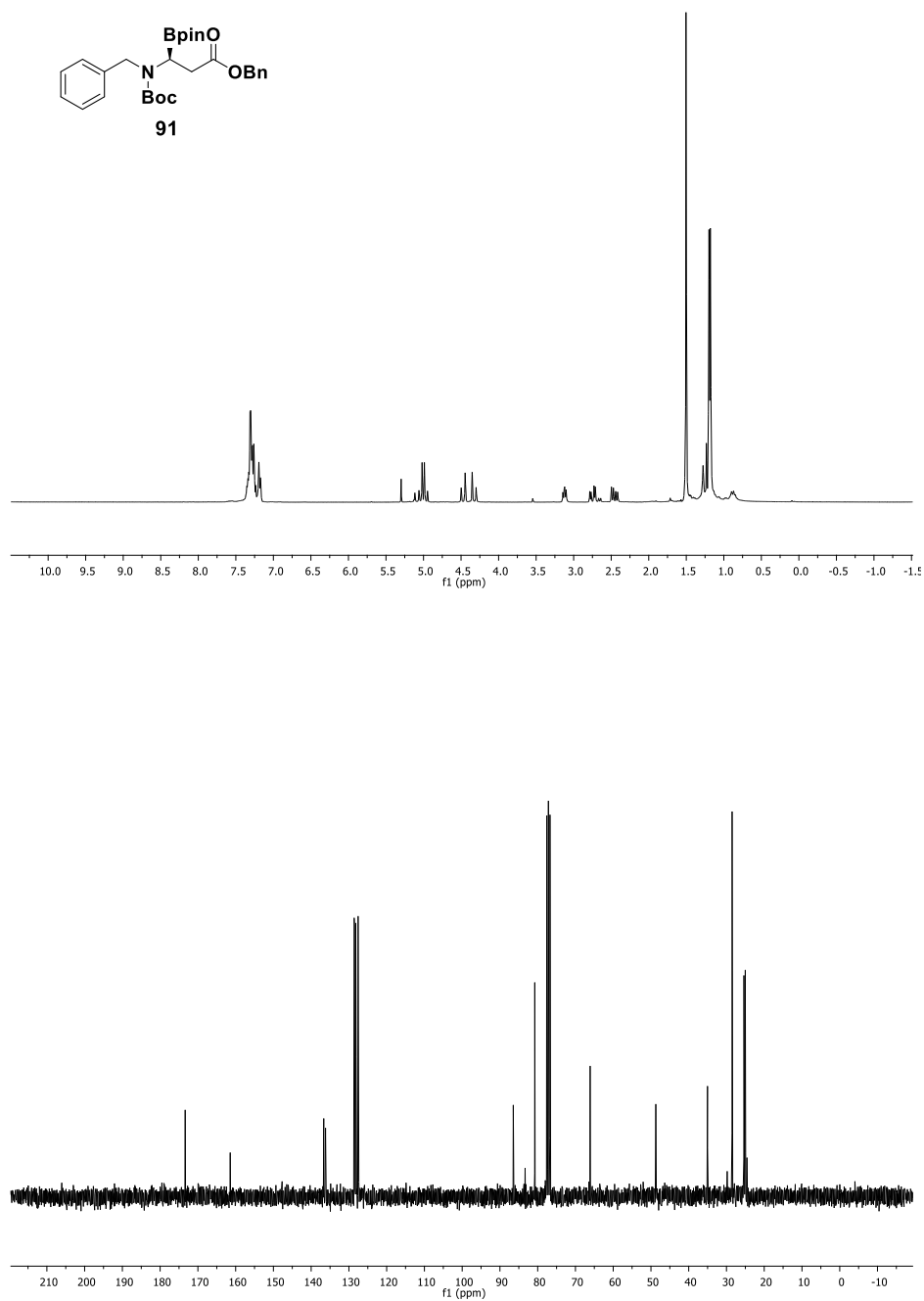


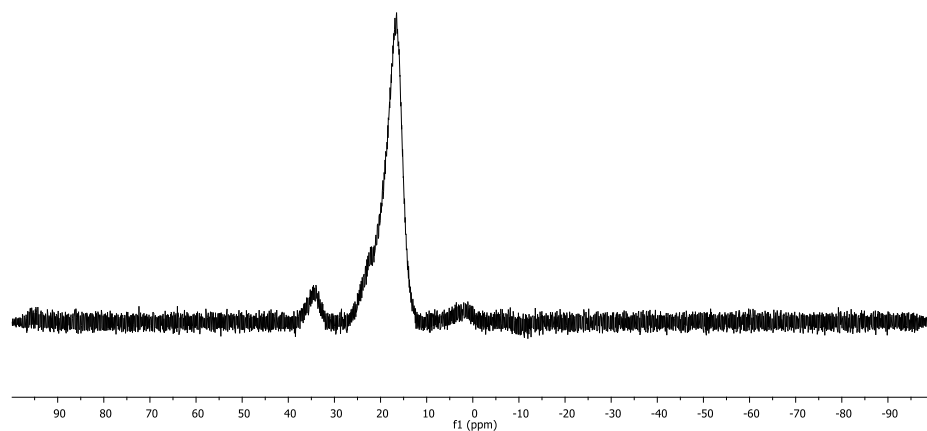


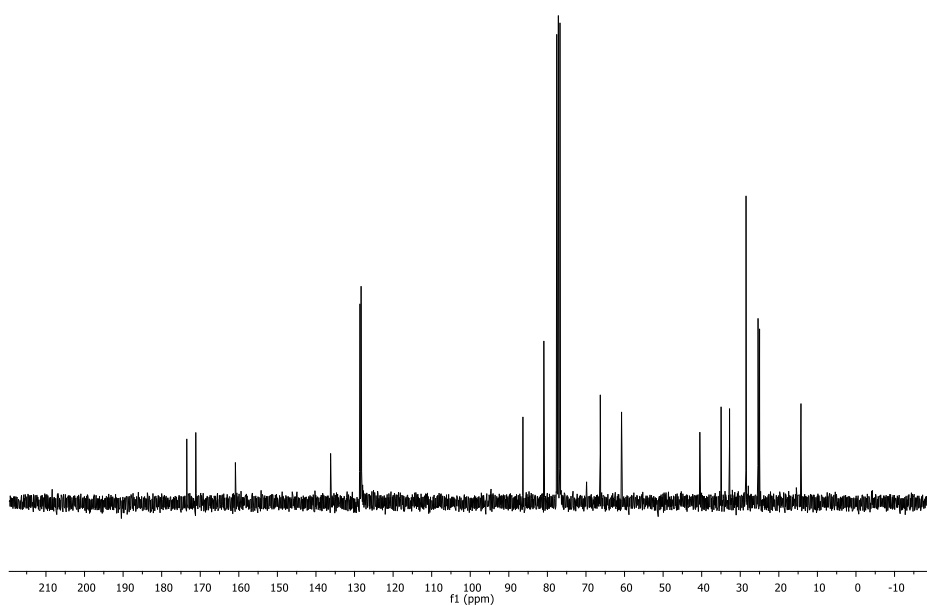
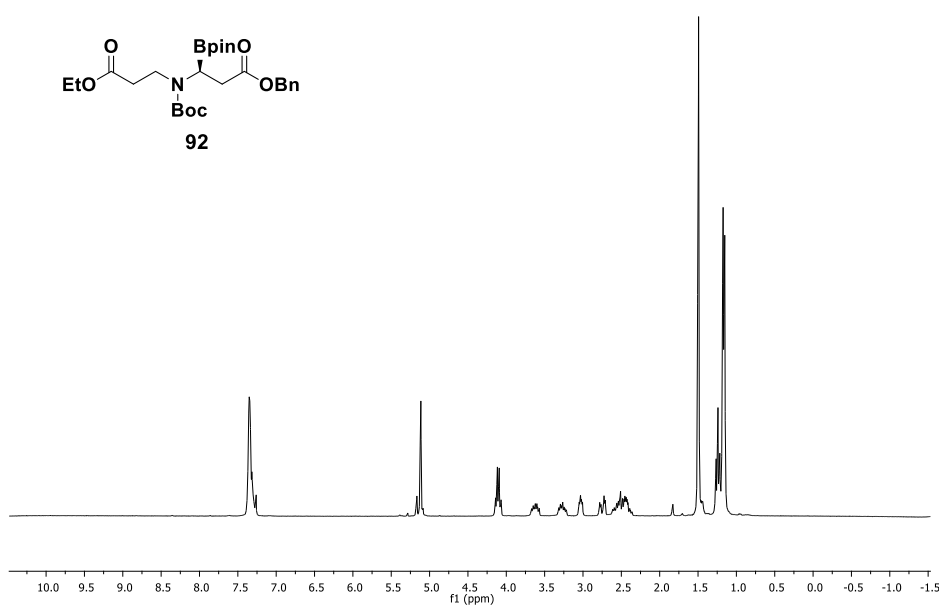


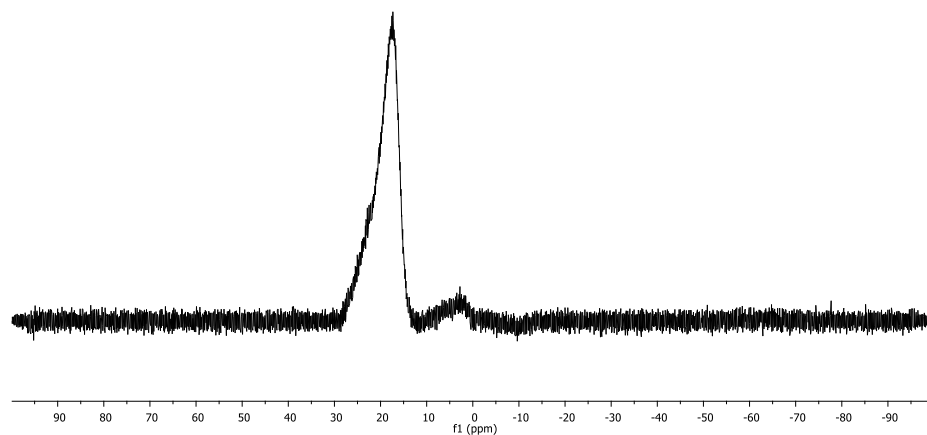




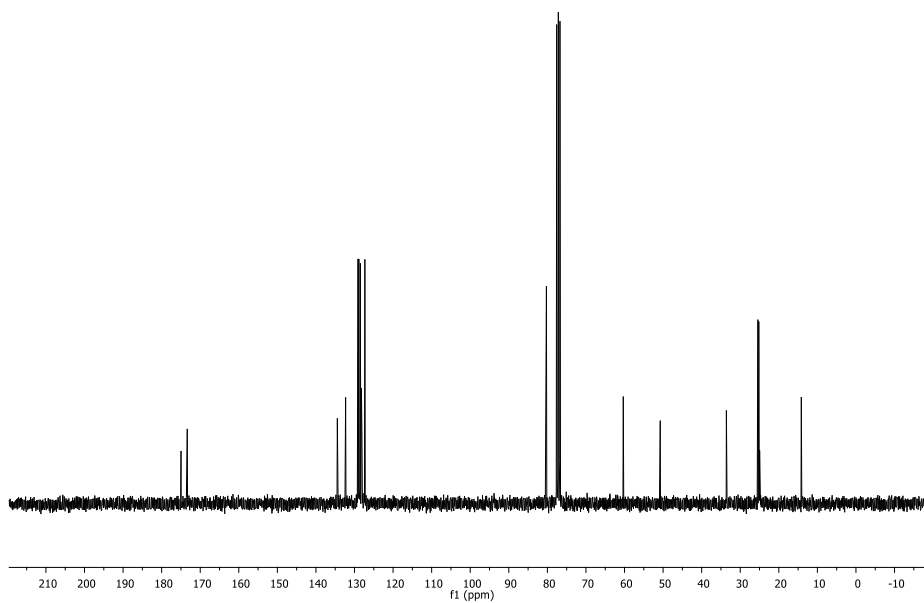
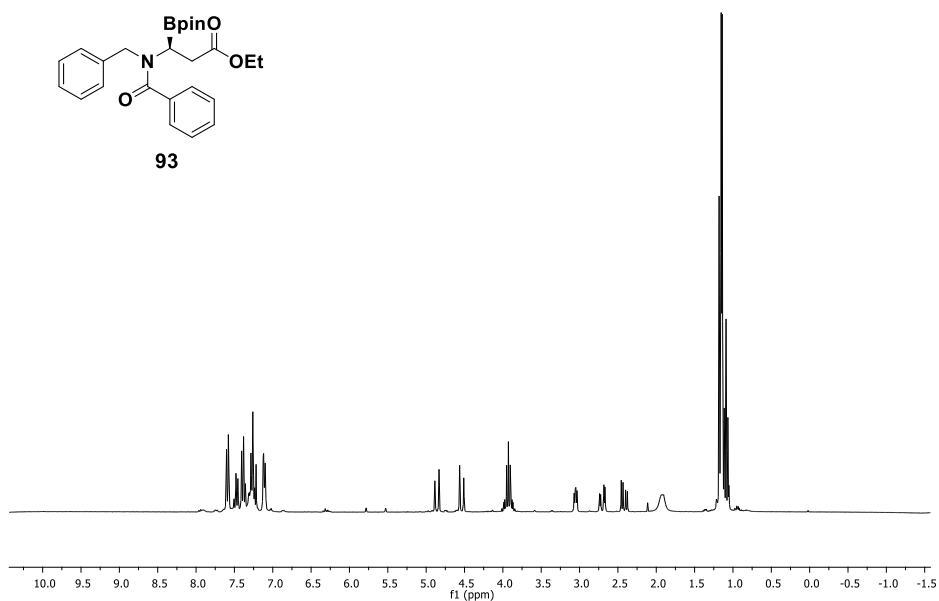
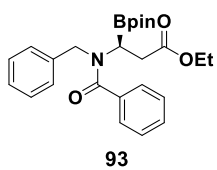


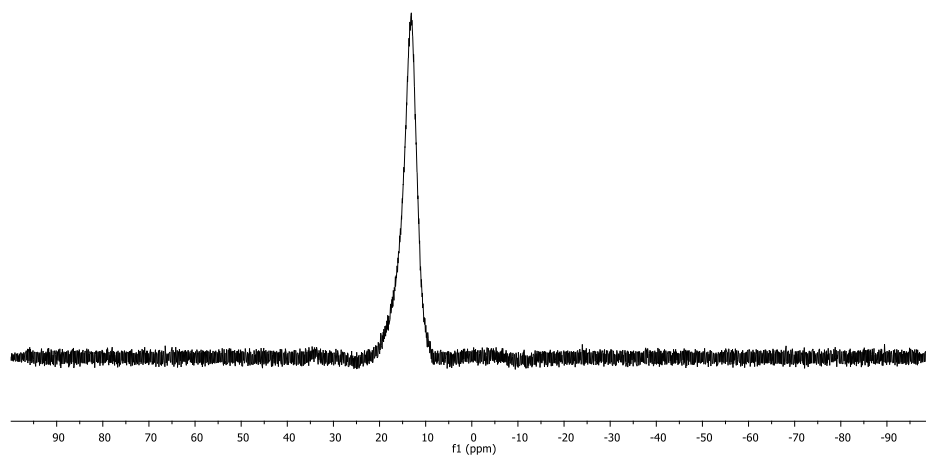


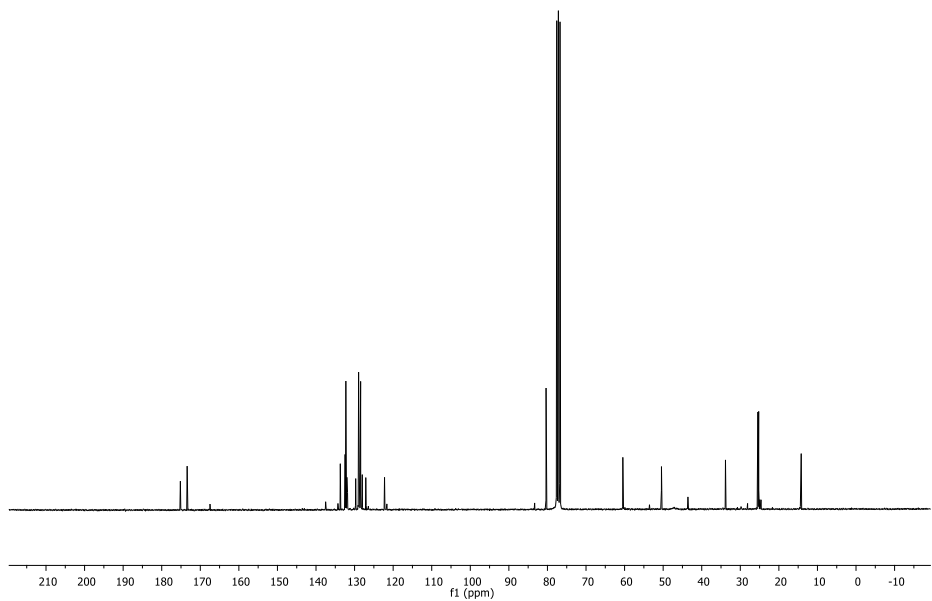
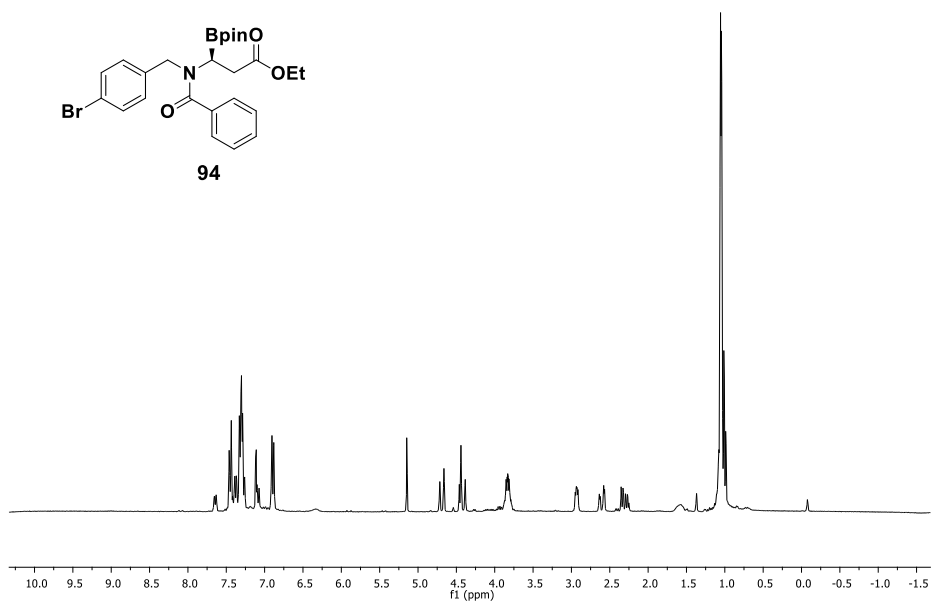
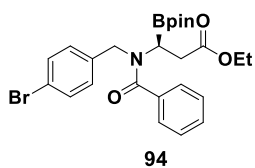


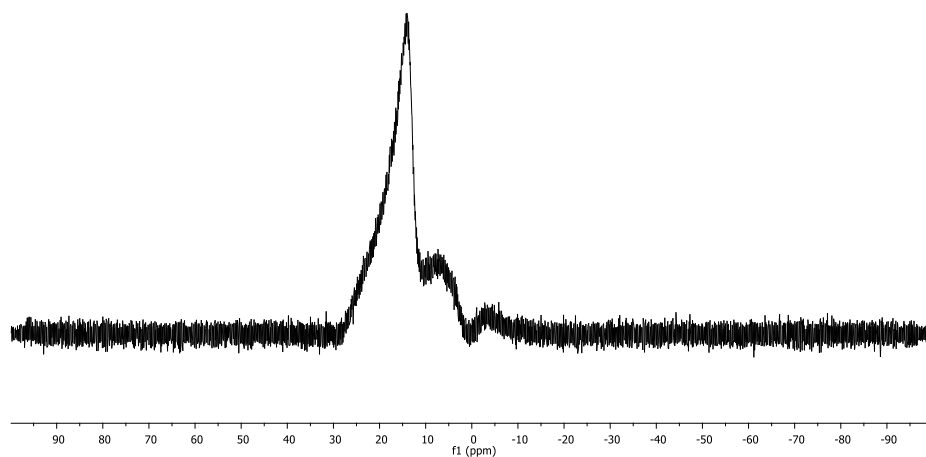


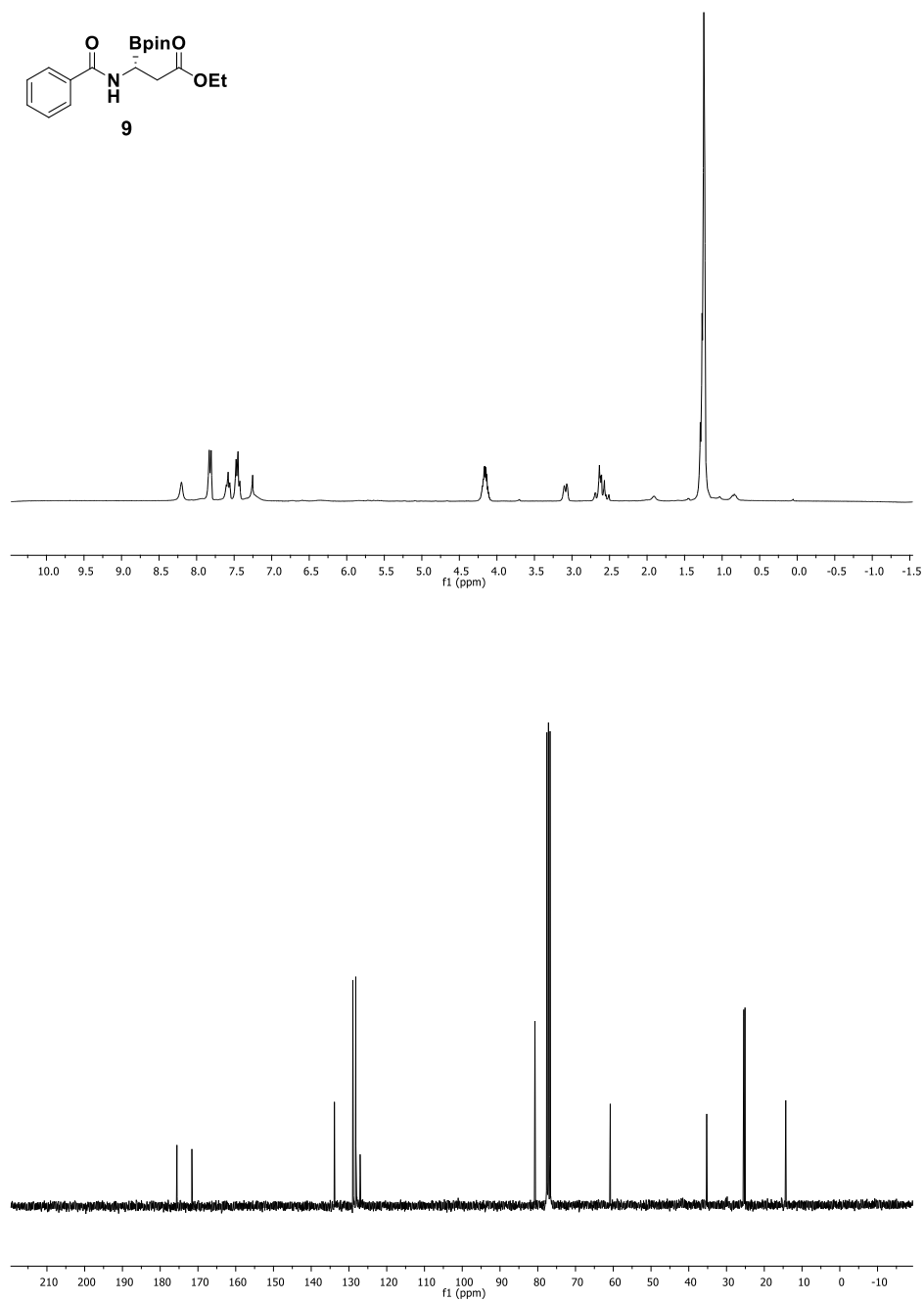


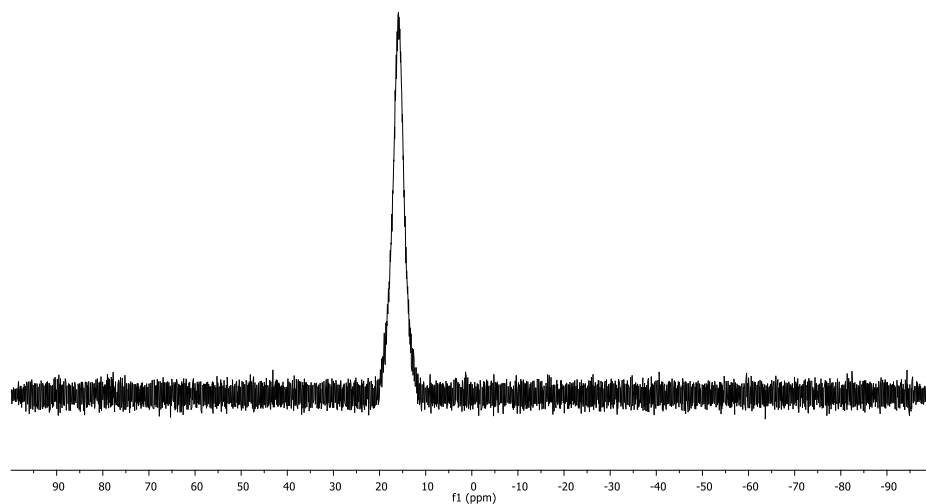




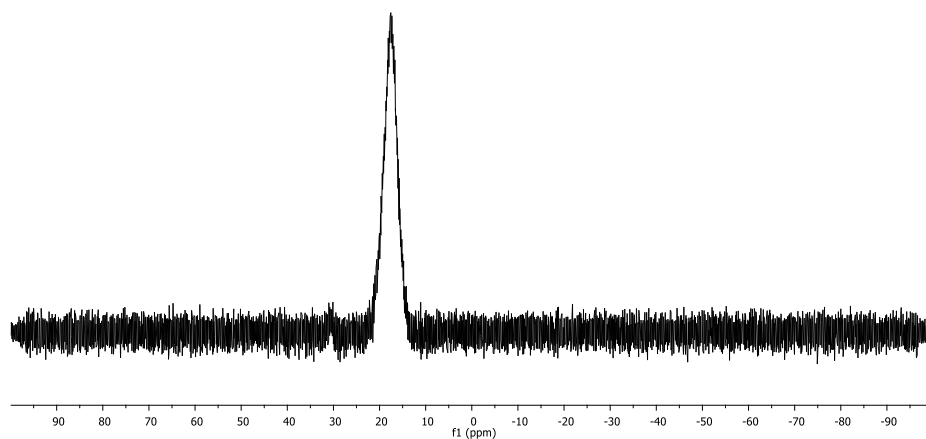




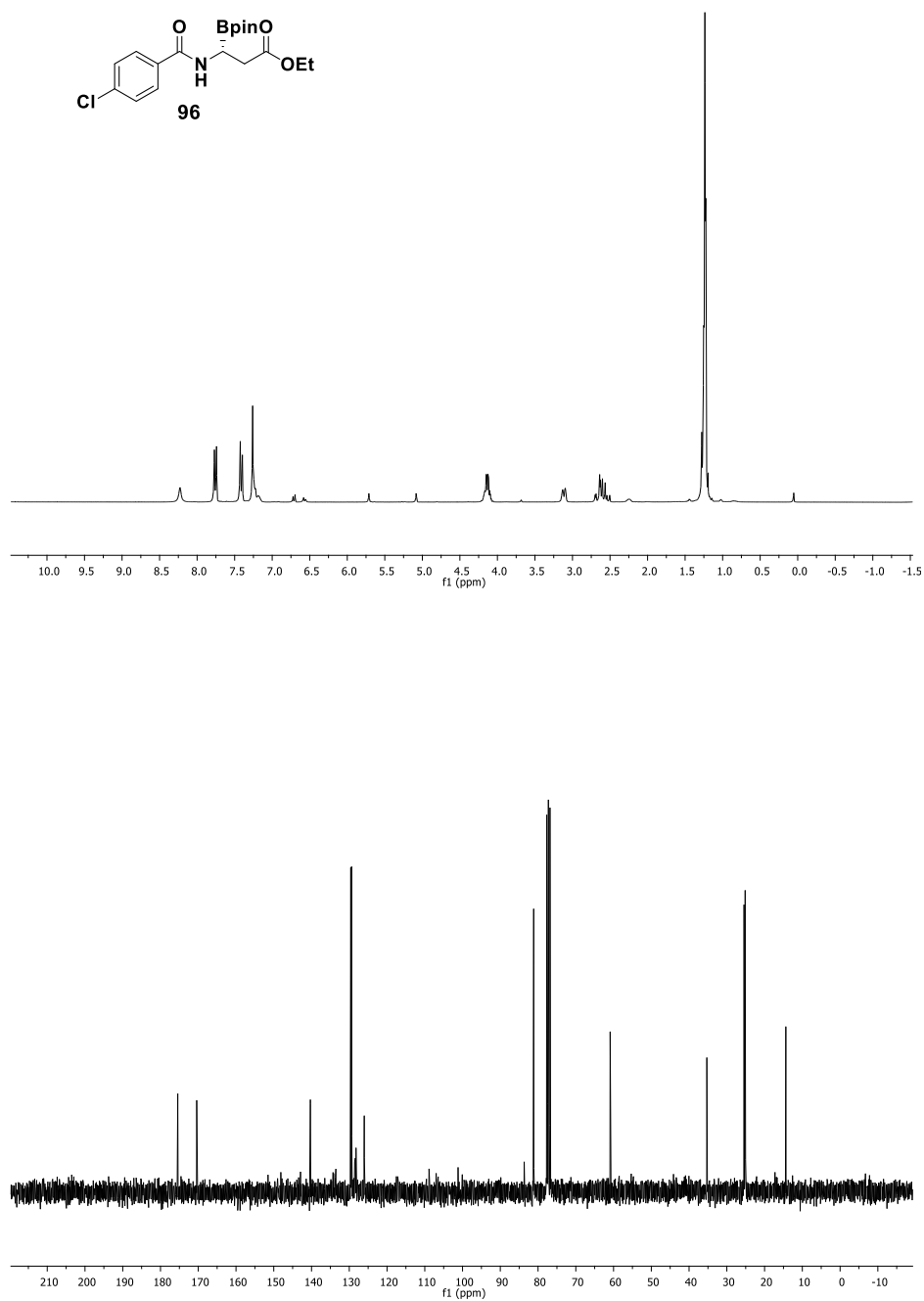


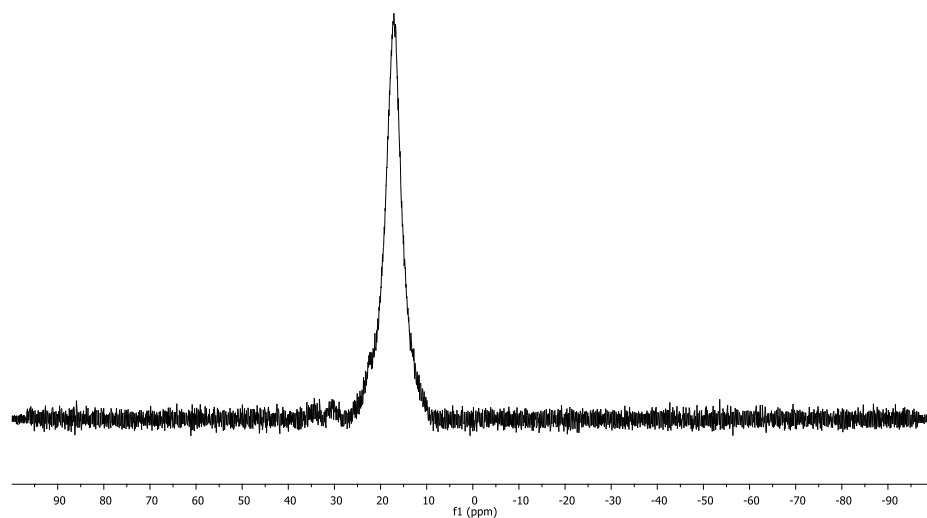


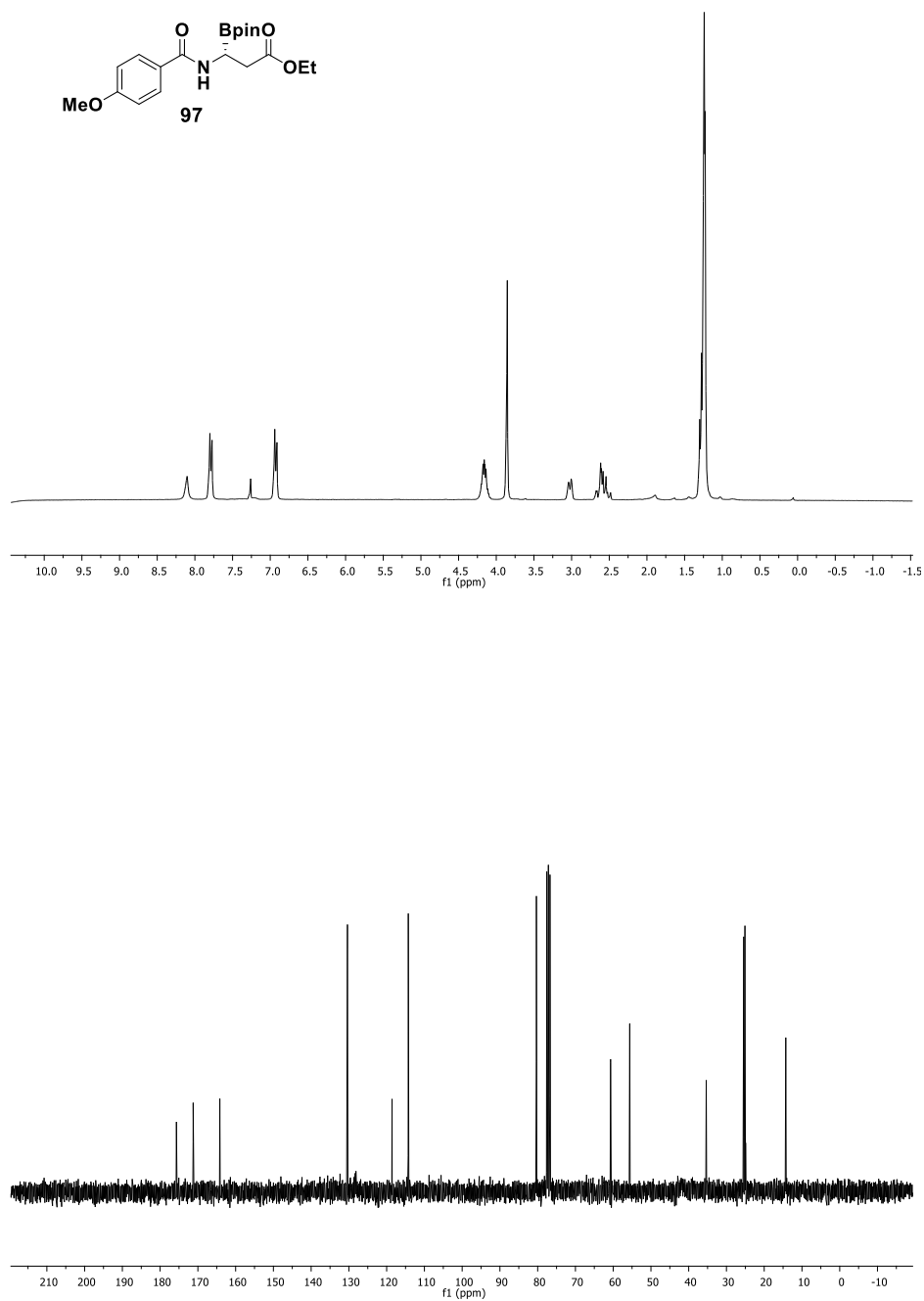


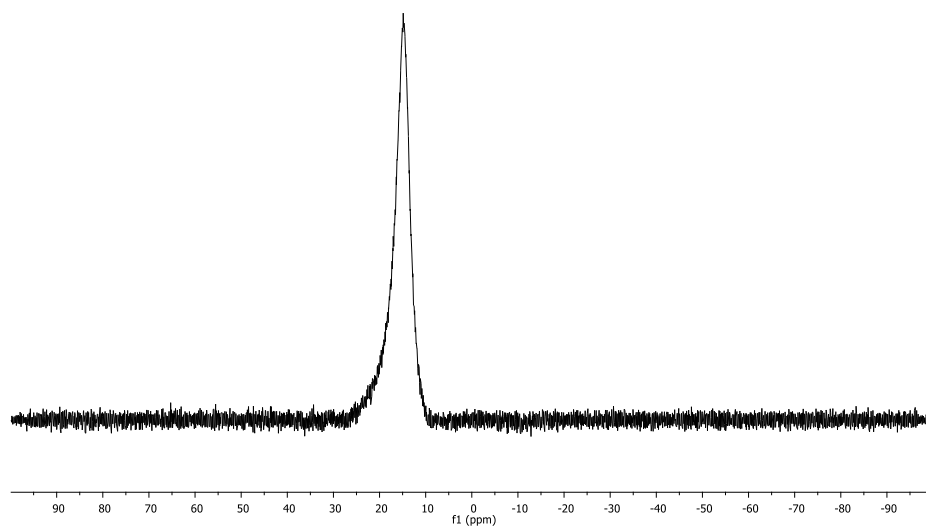


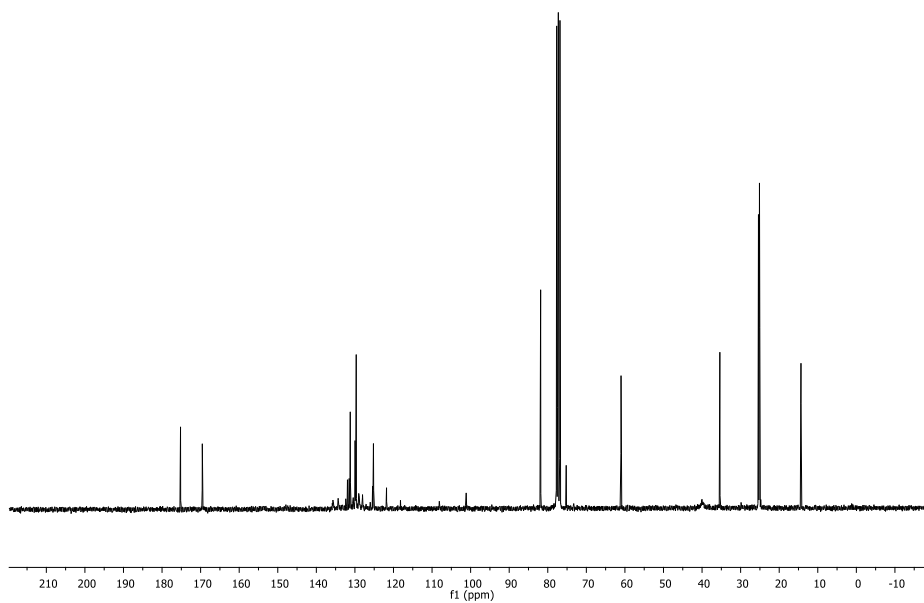
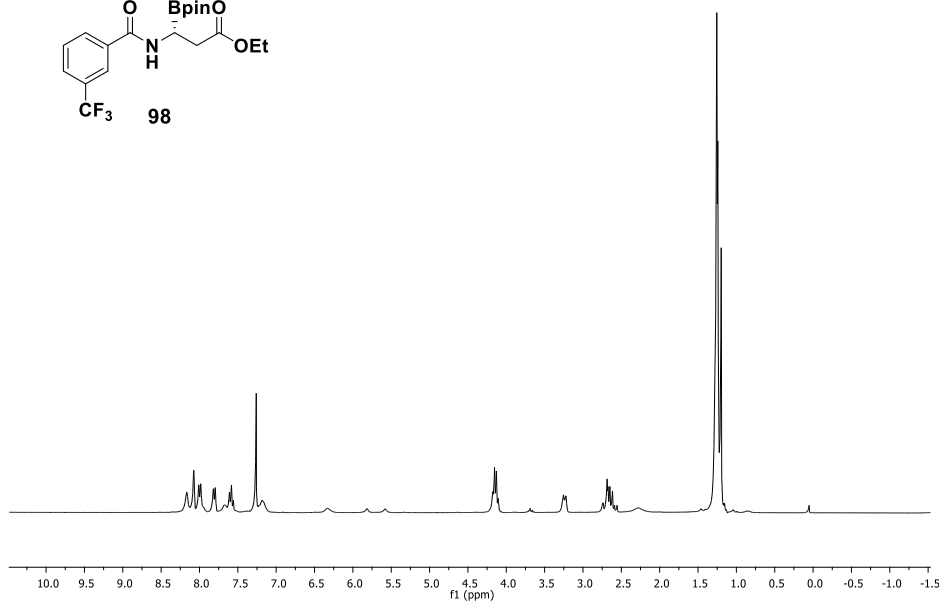
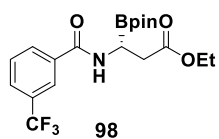


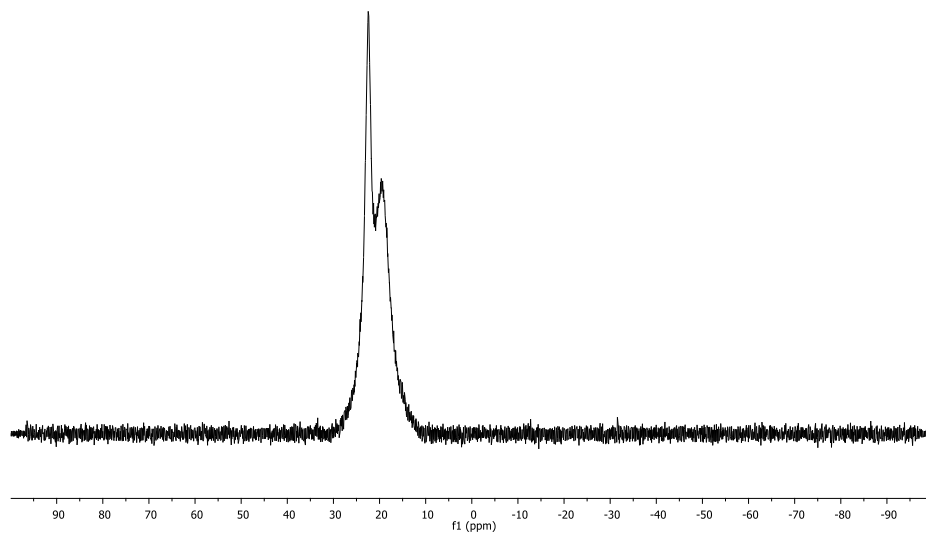
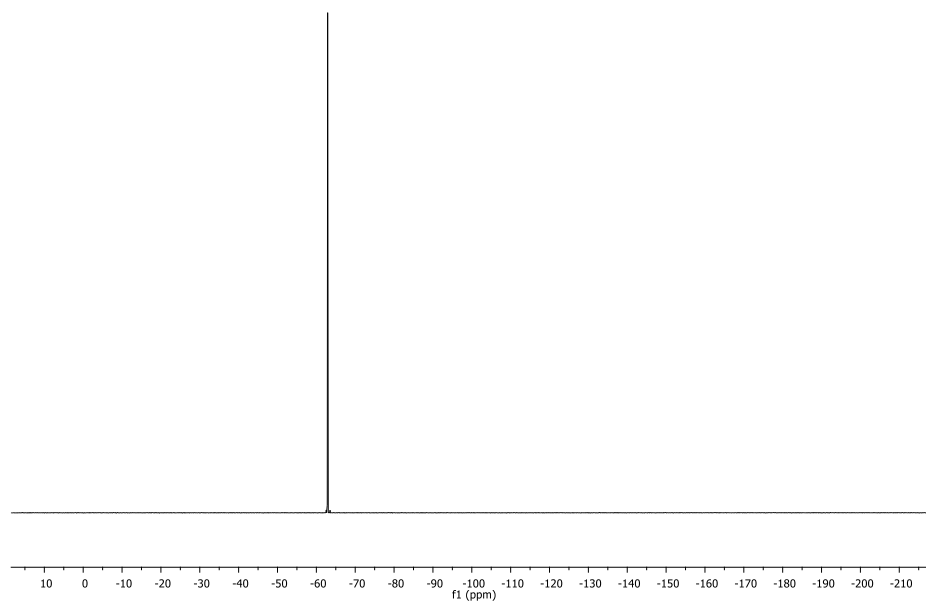


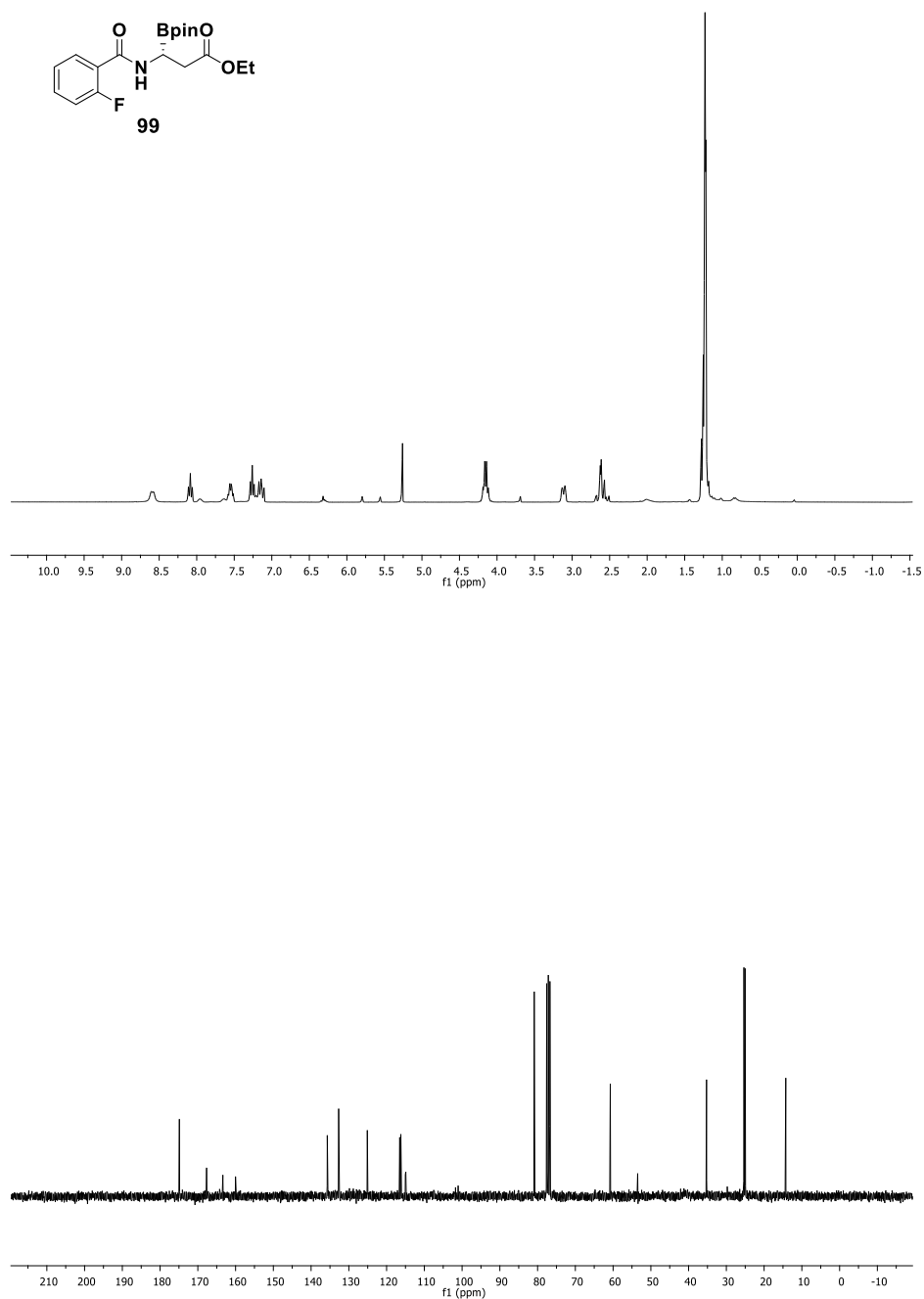


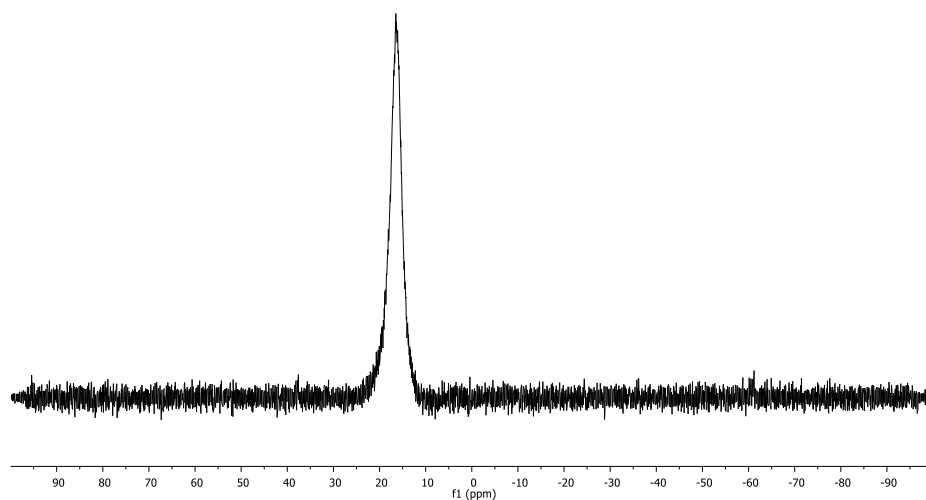
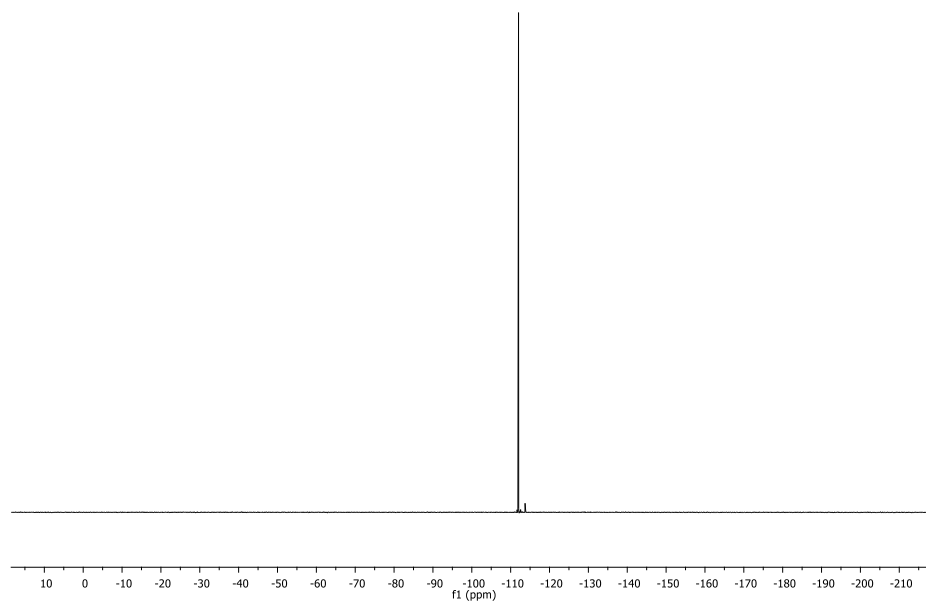




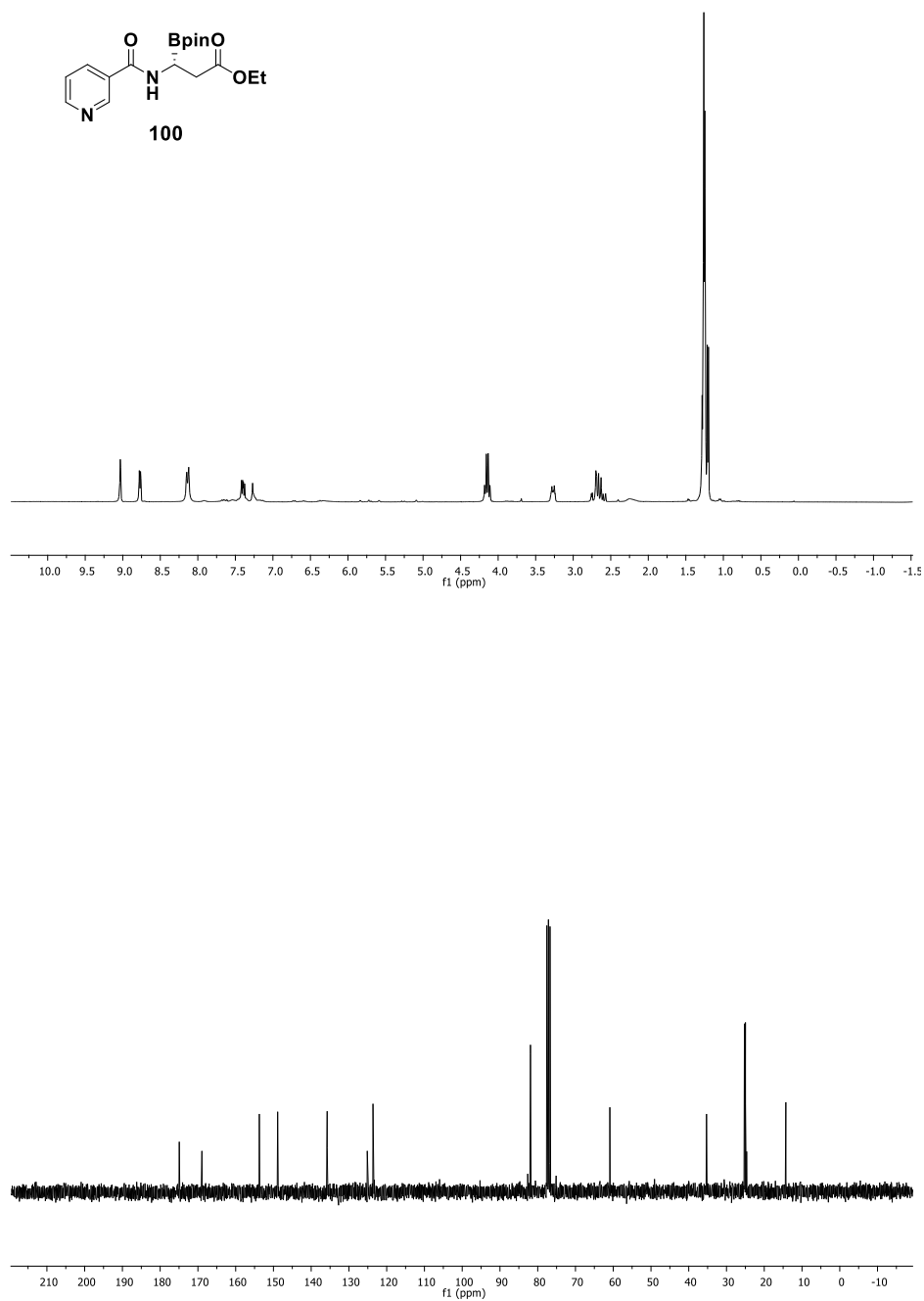


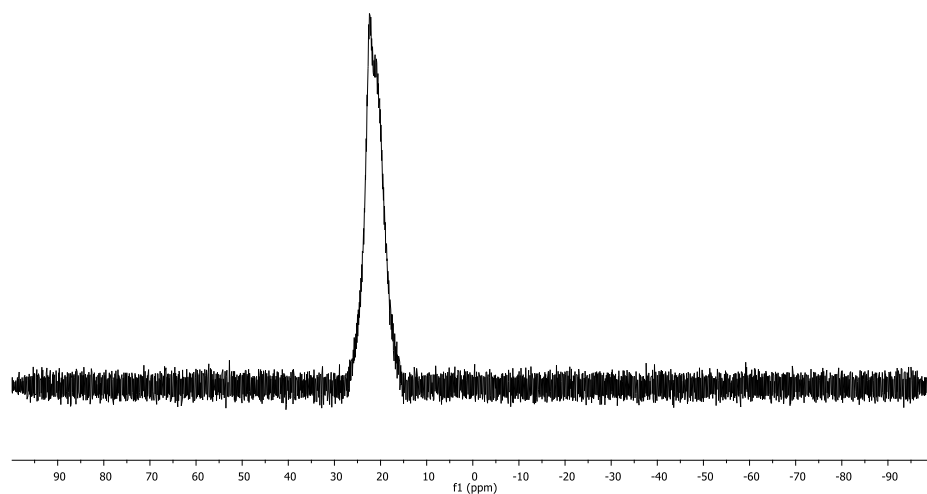


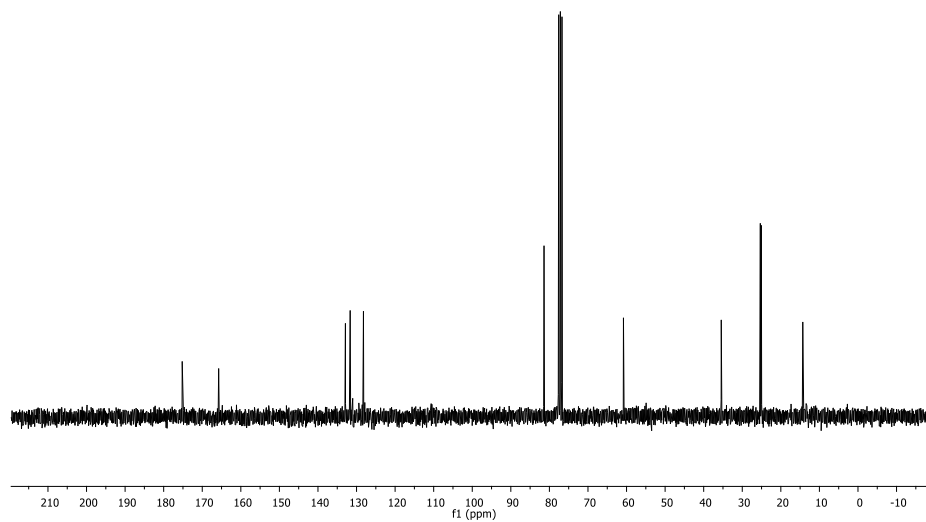
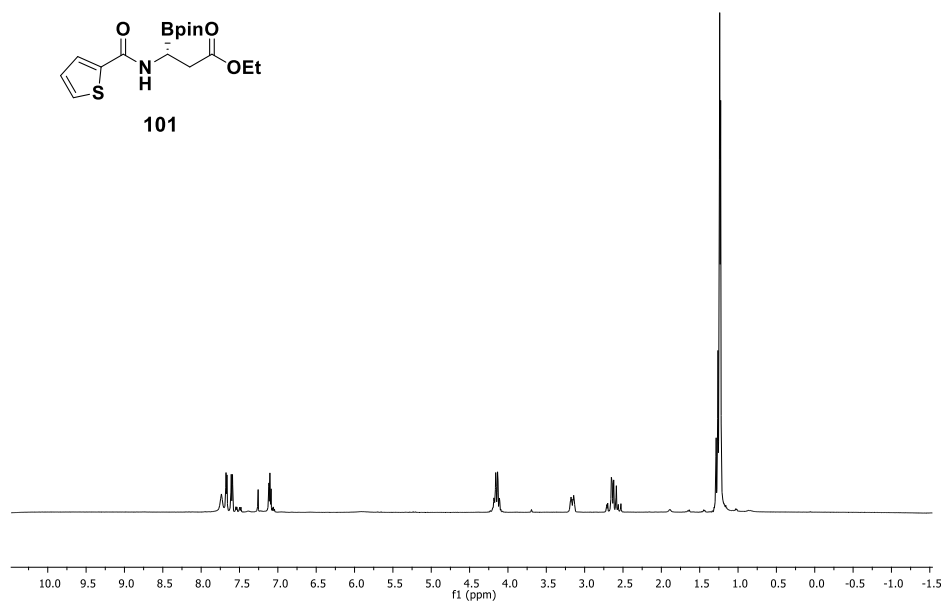
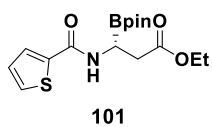


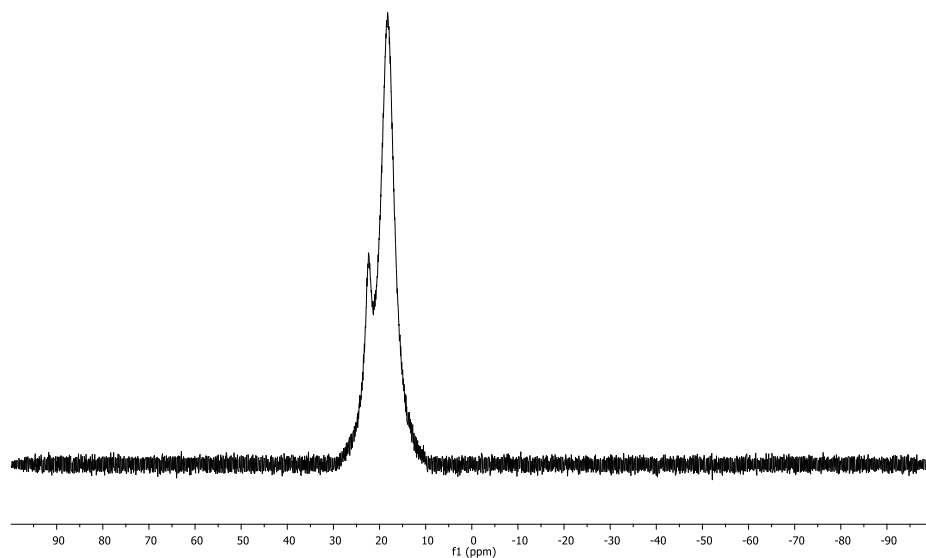


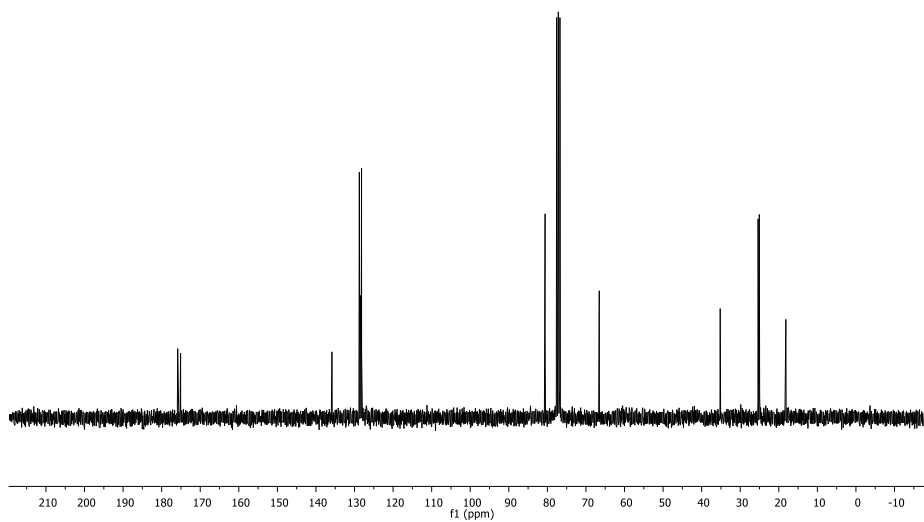
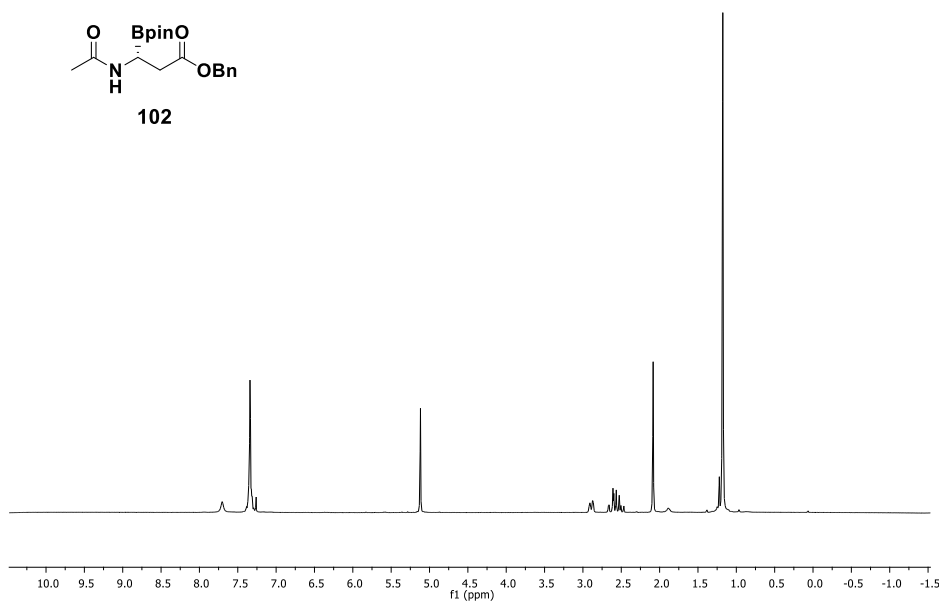
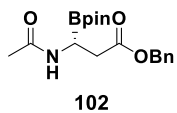


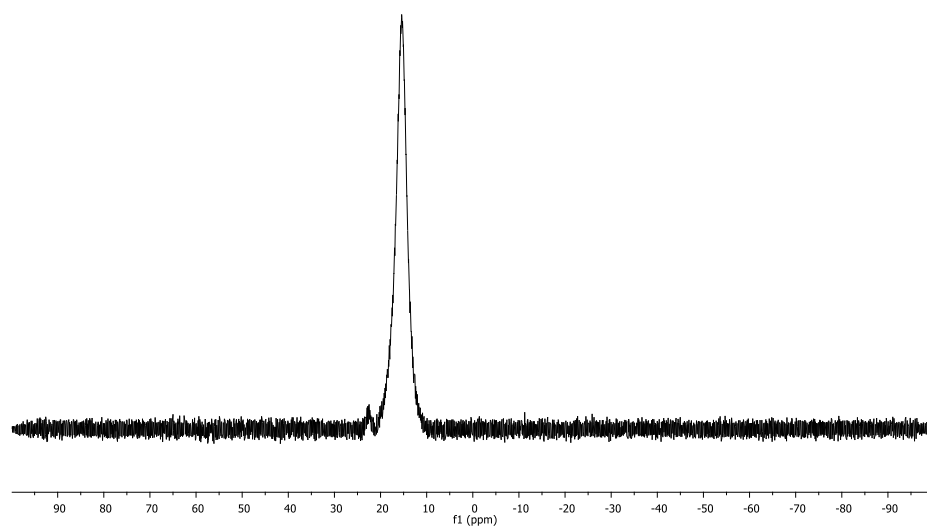


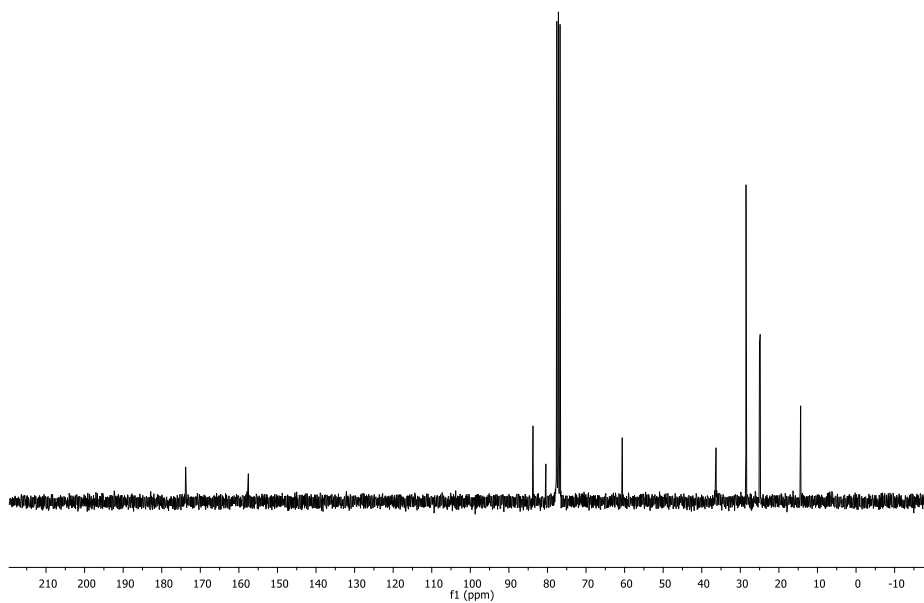
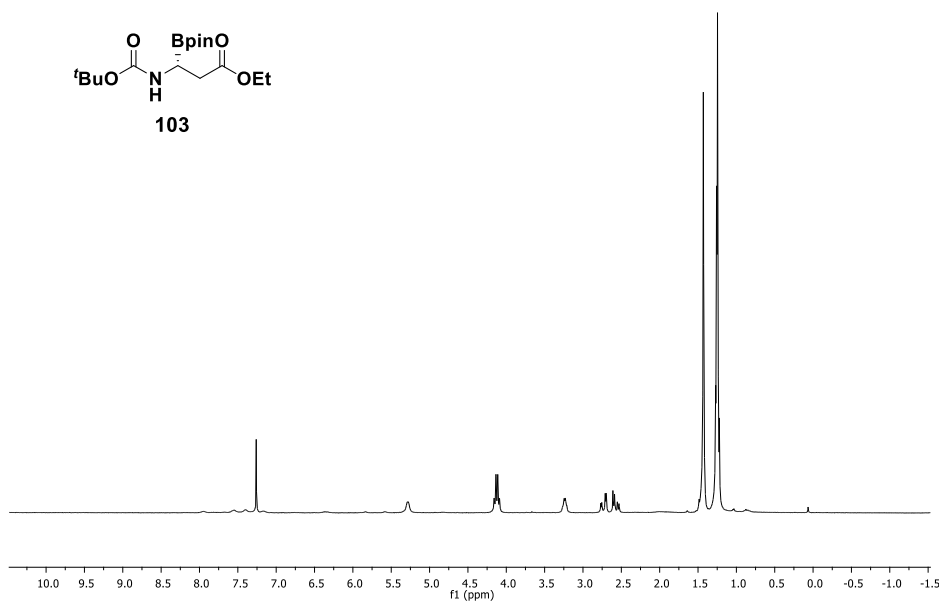
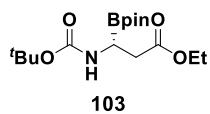


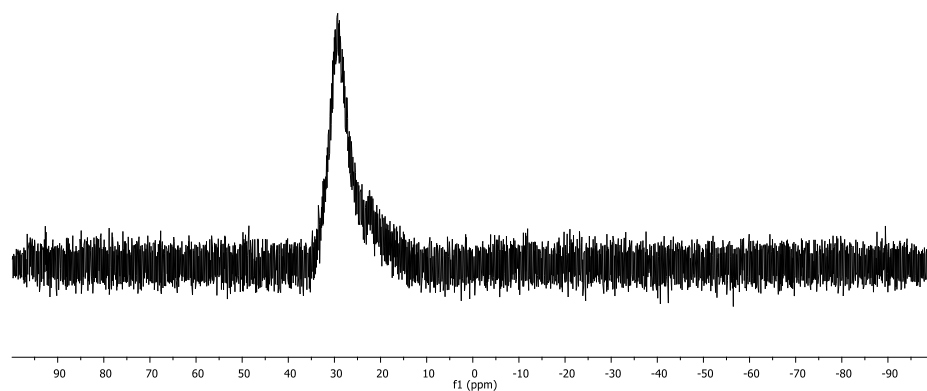




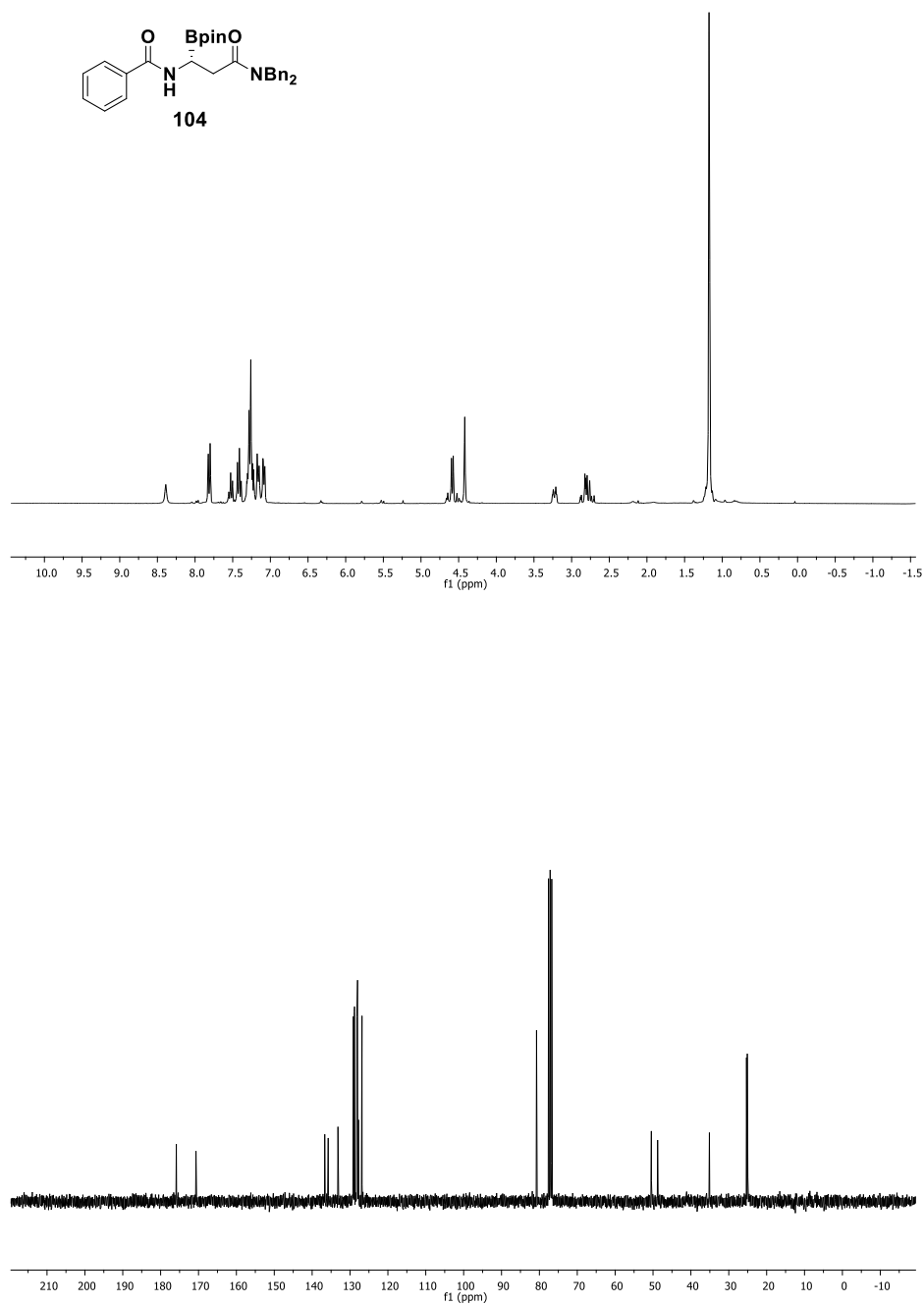


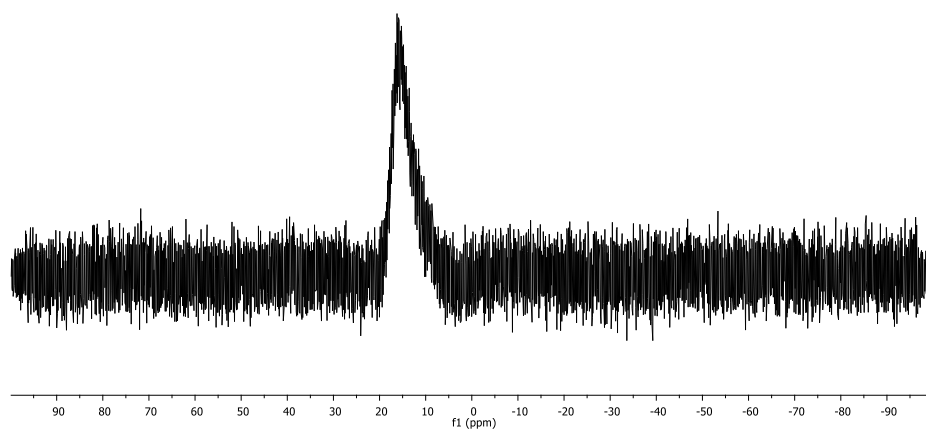


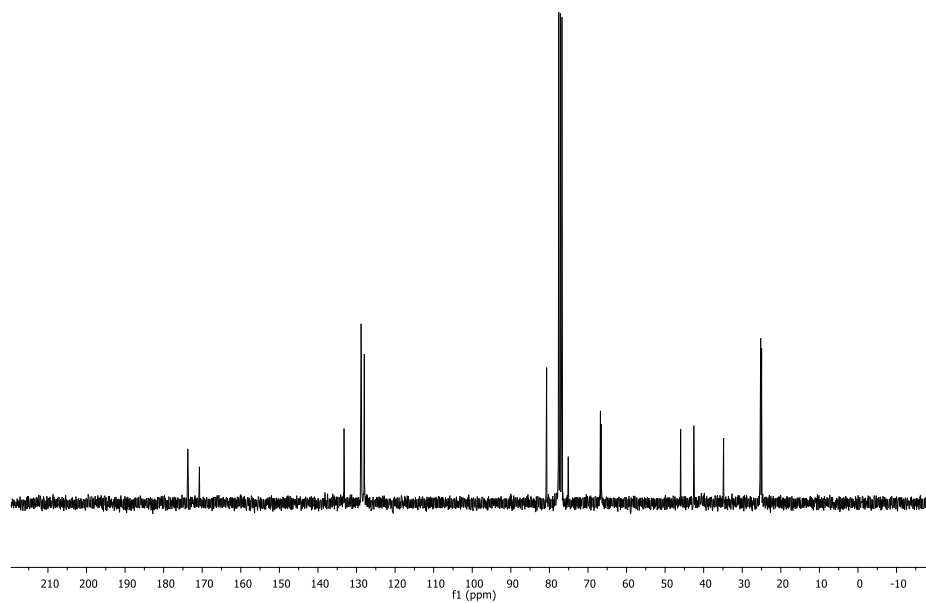
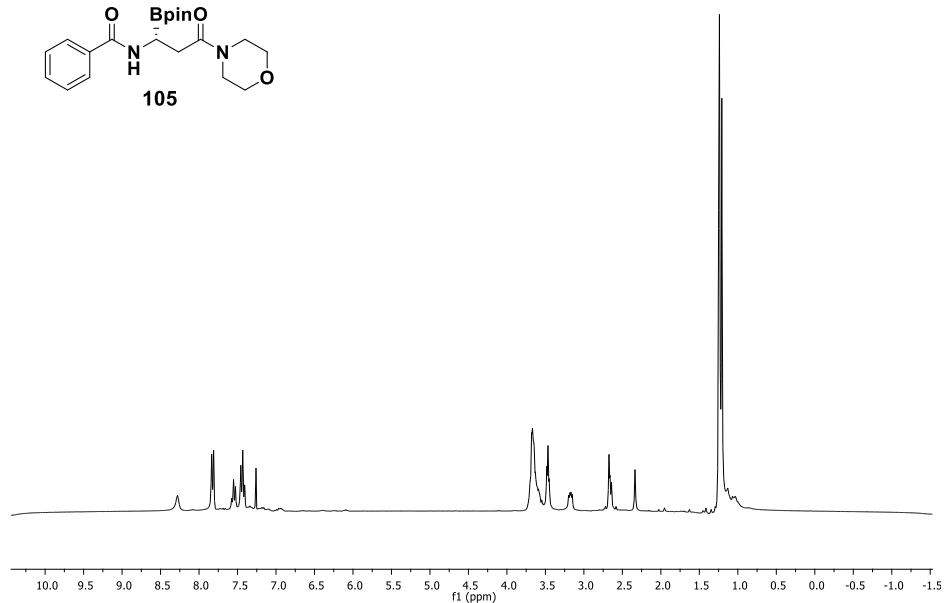
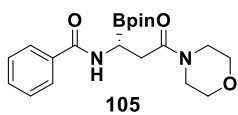


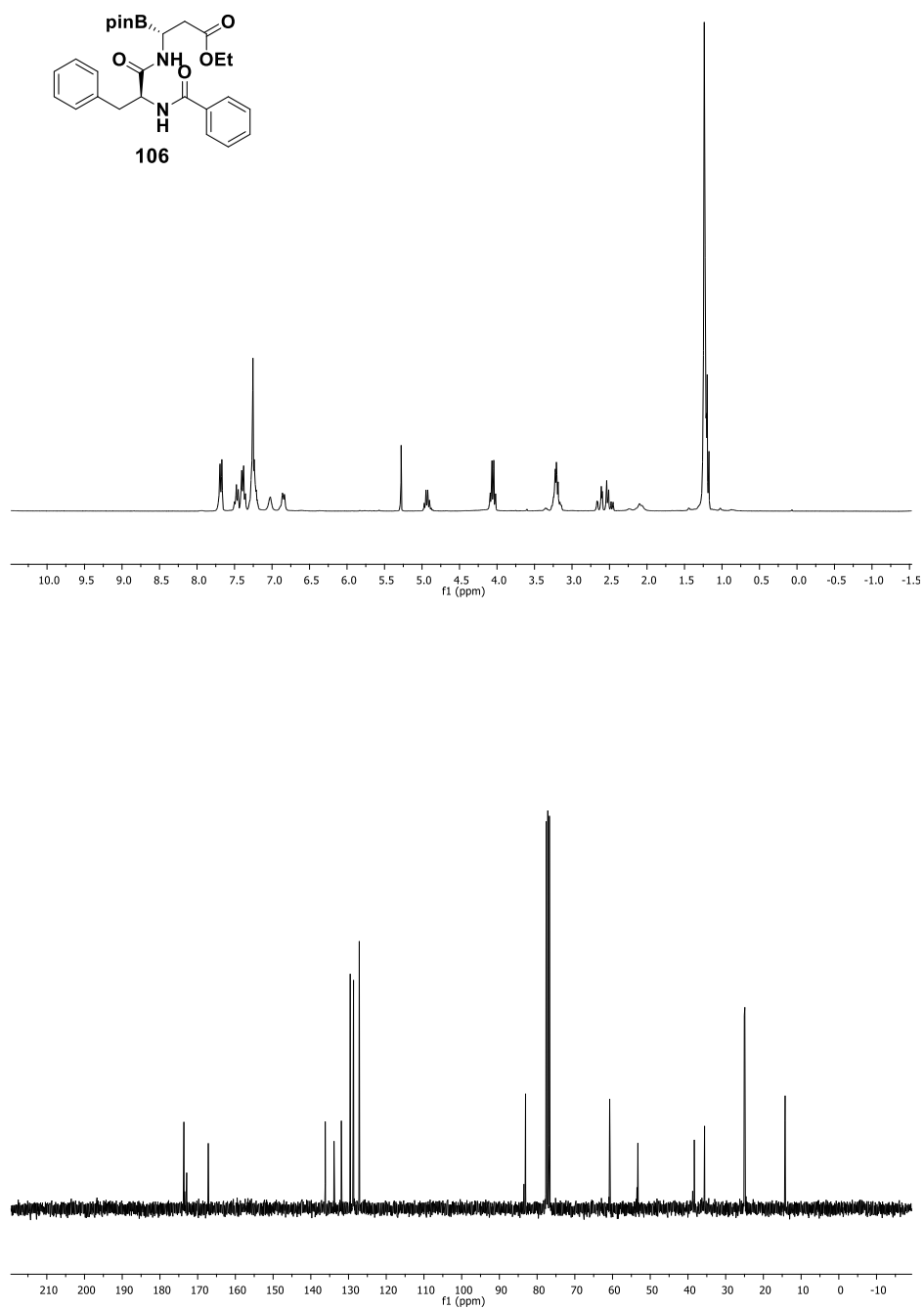


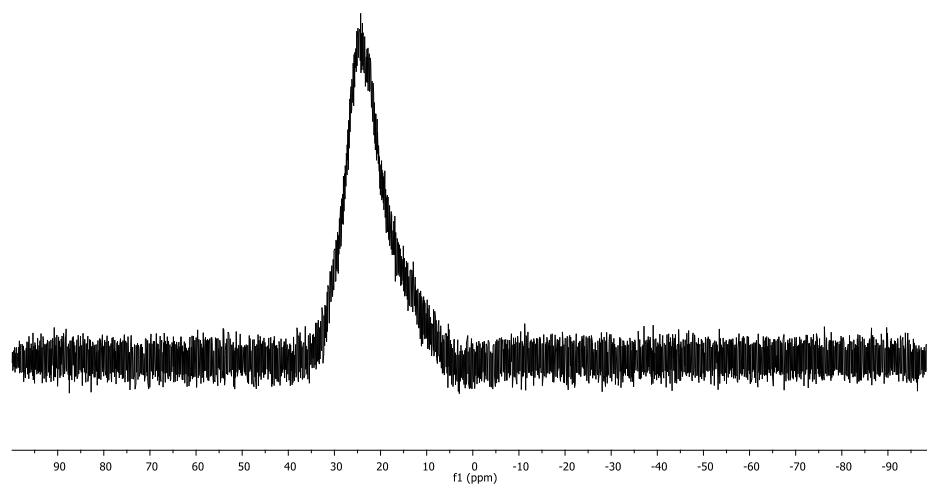


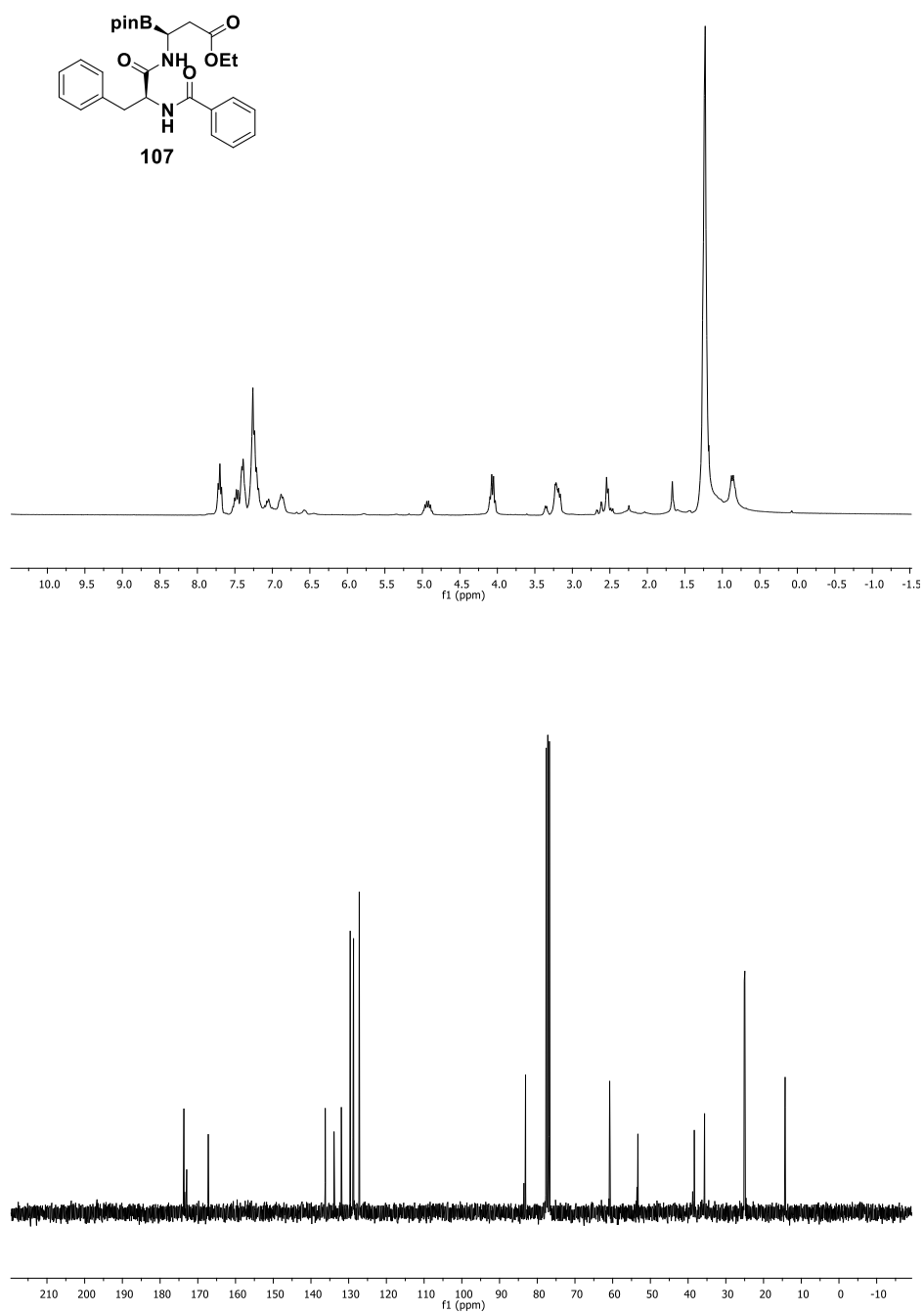


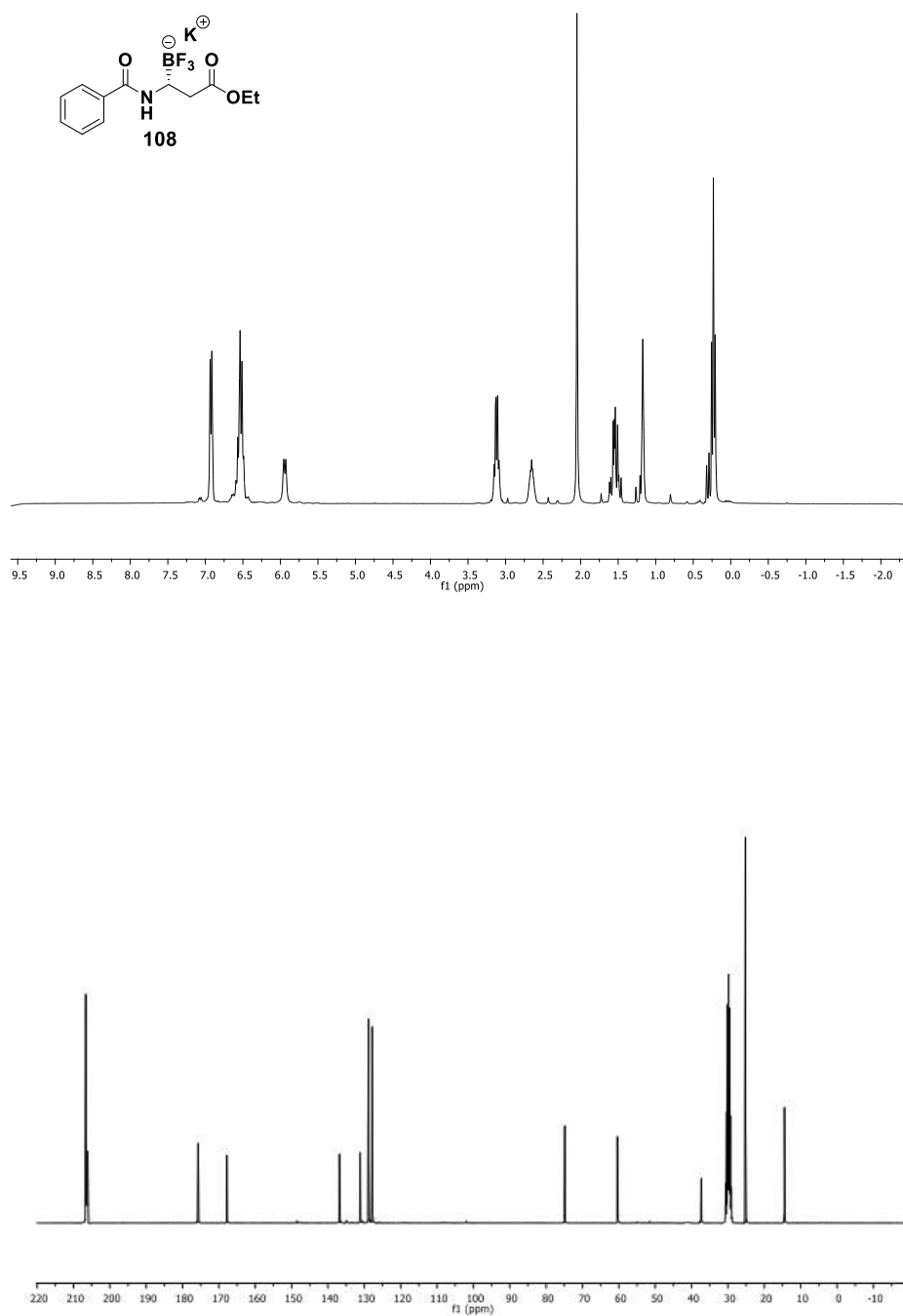


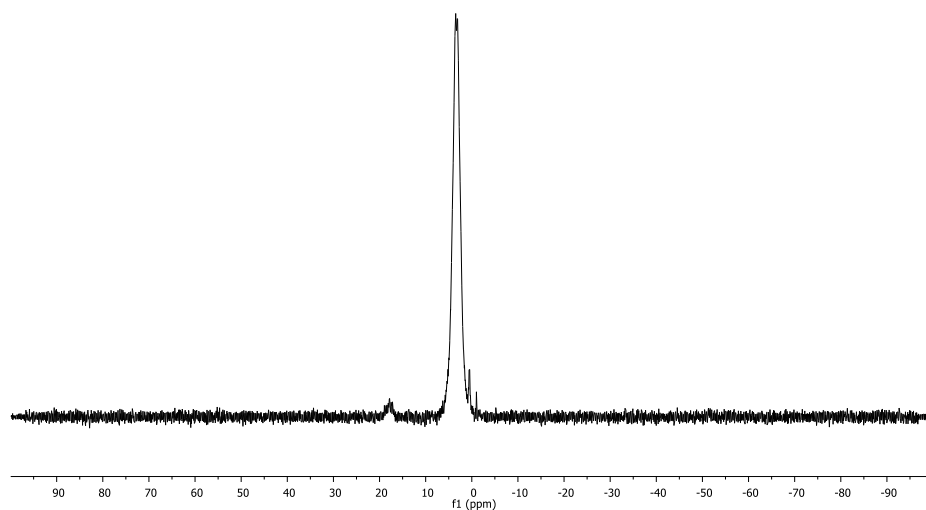
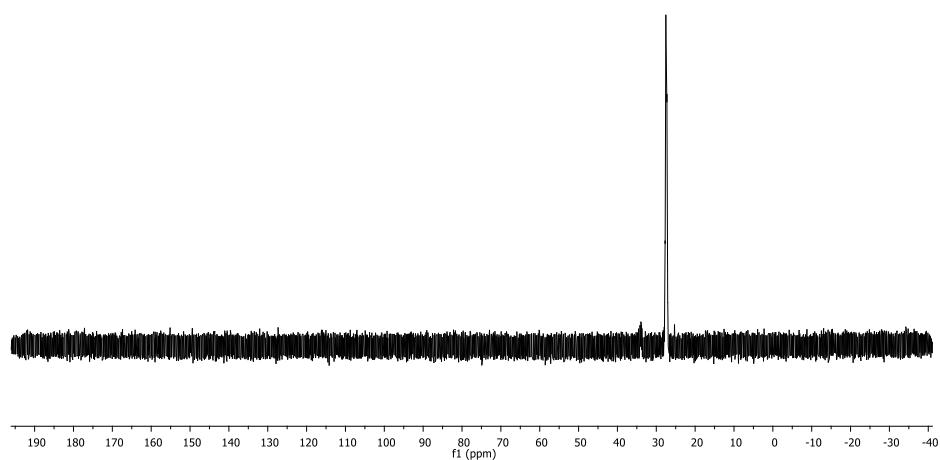




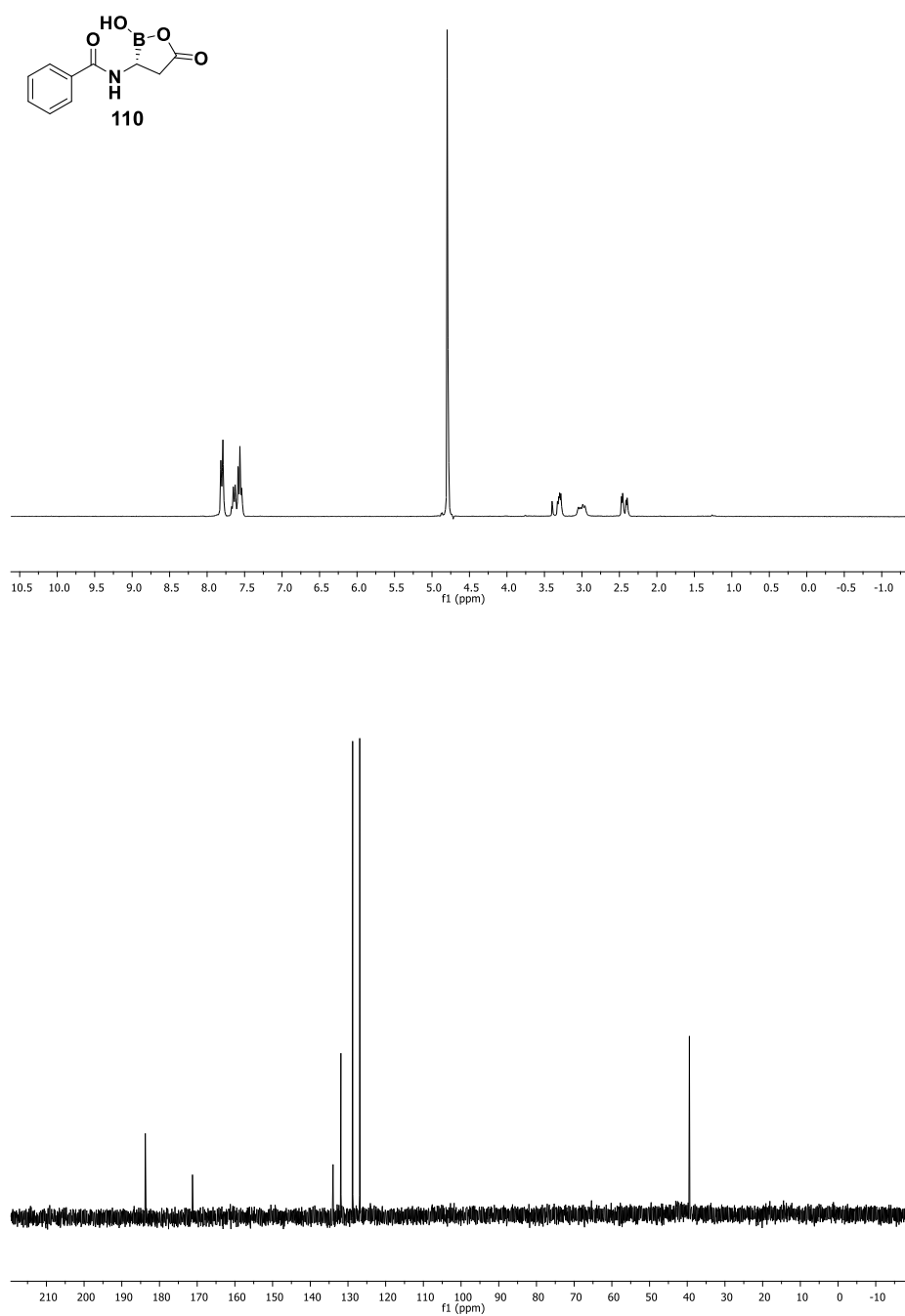


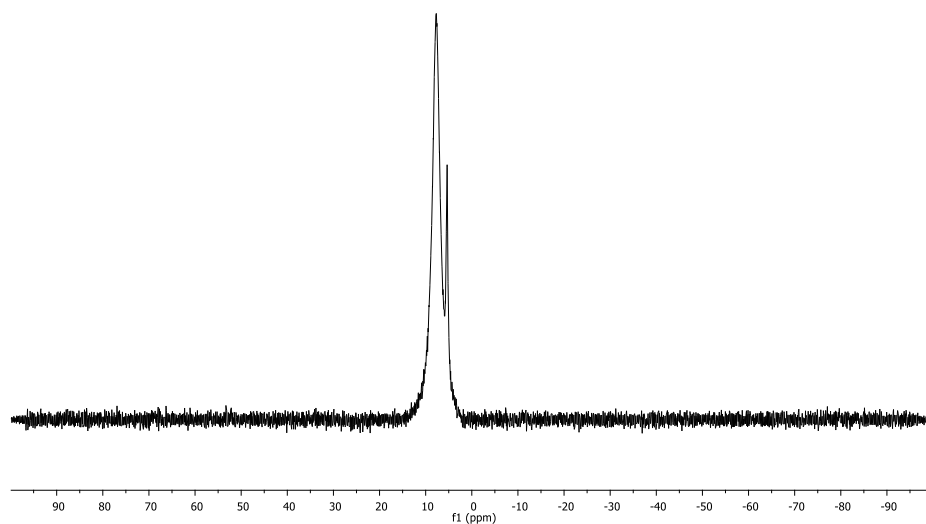


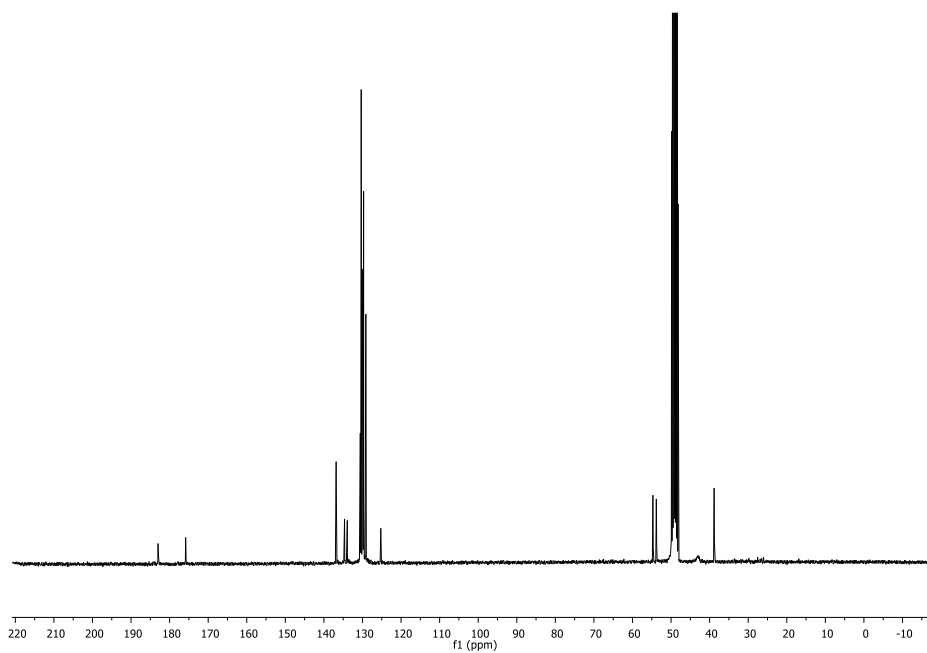
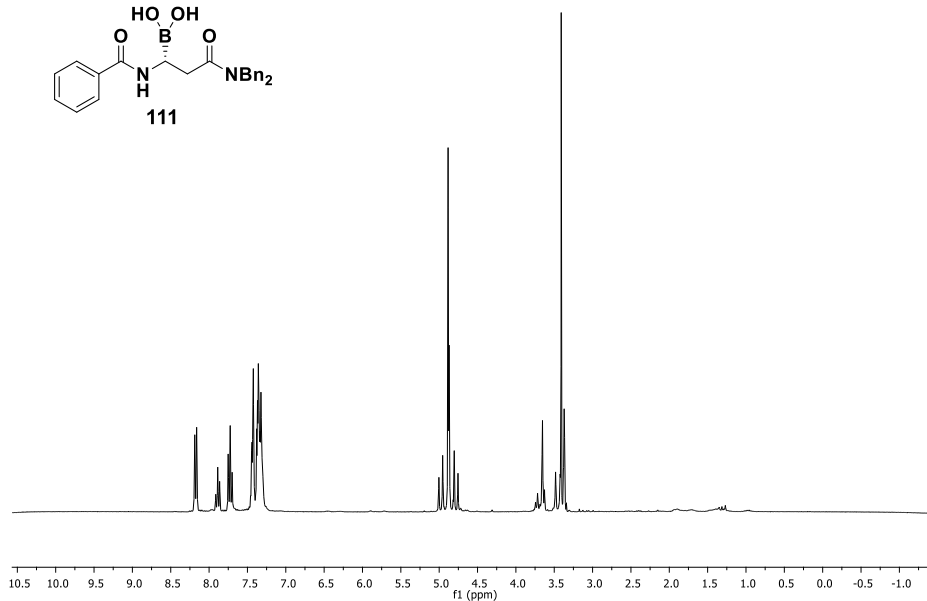
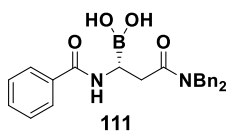


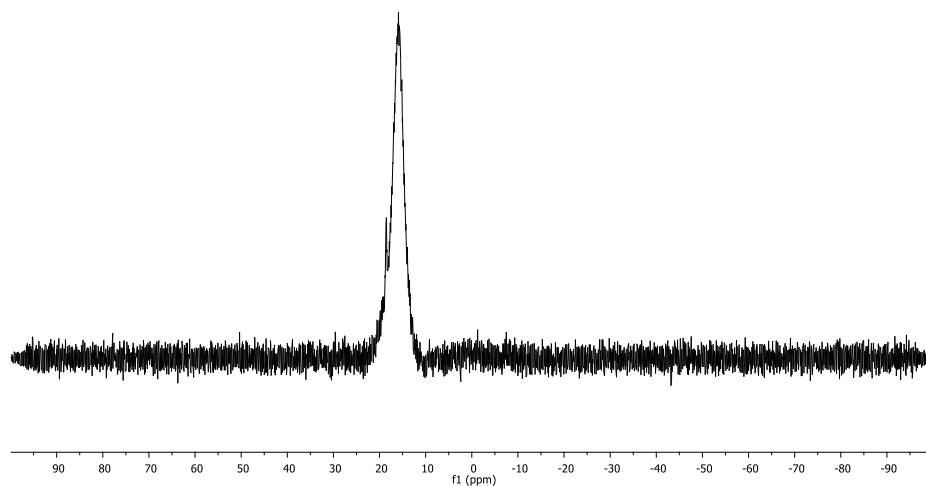


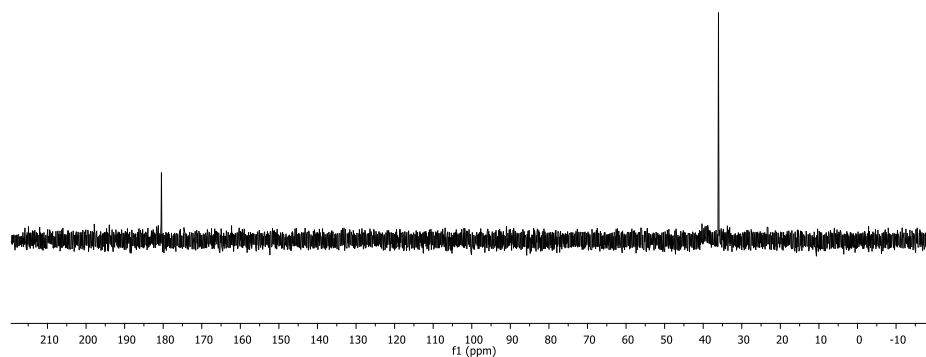
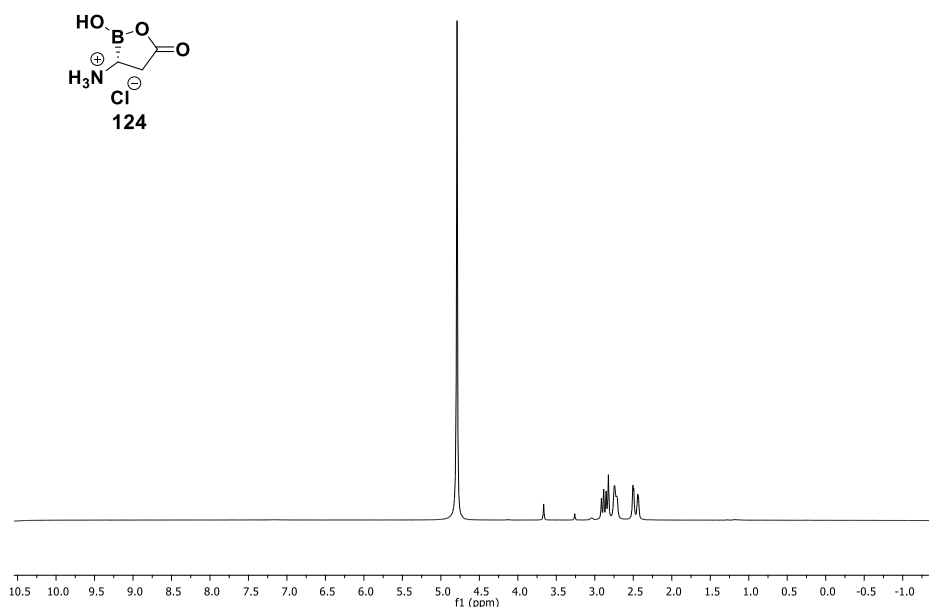


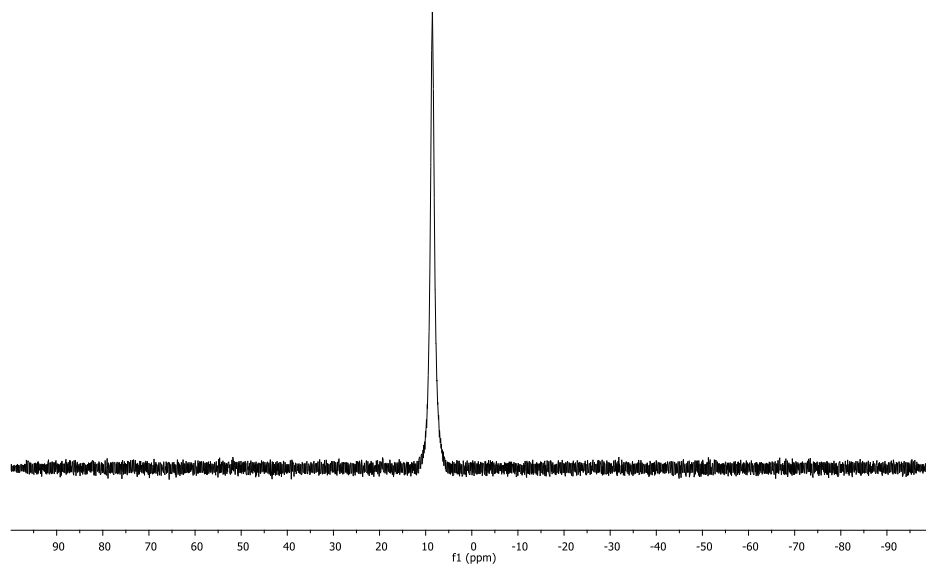




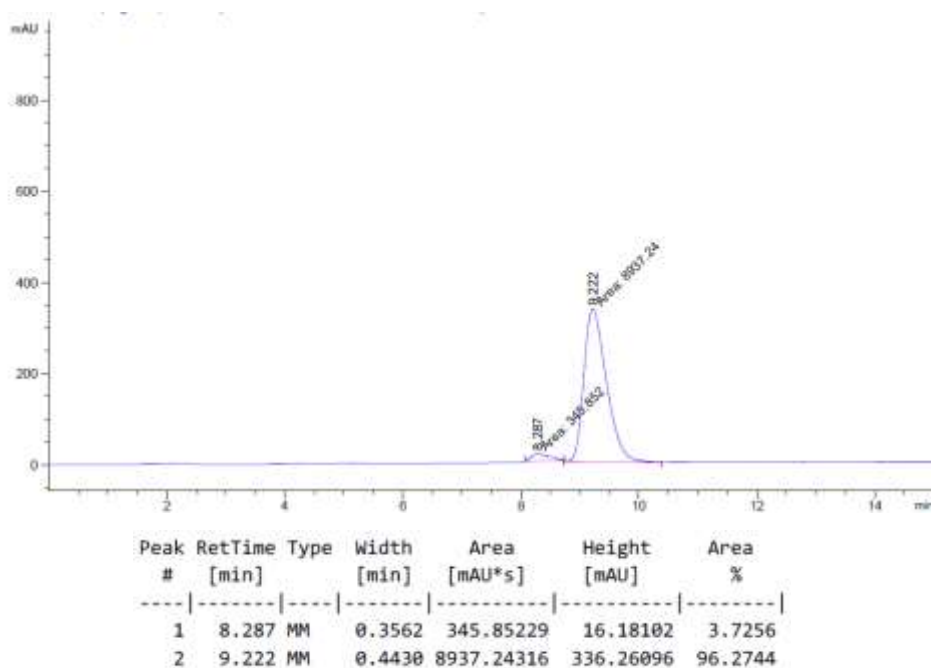
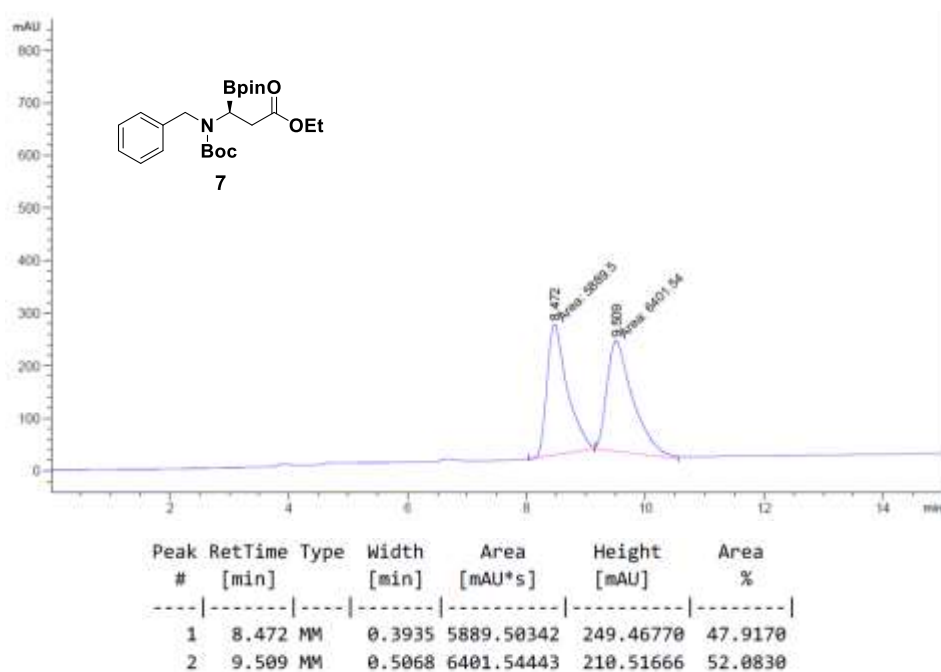


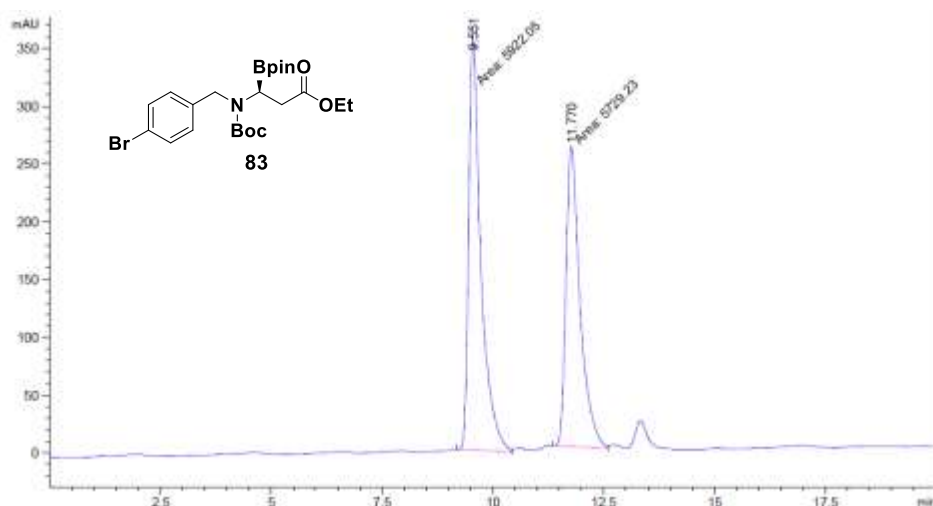




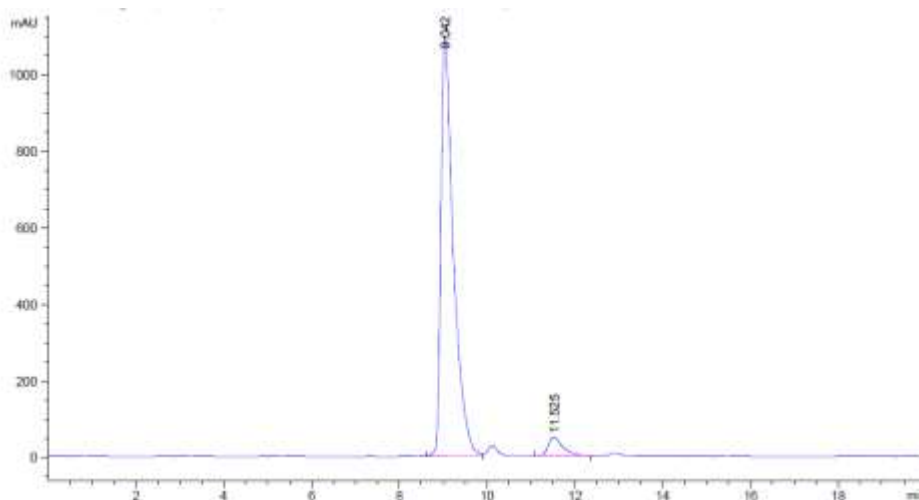


## 2.7. Cromatogramas de HPLC



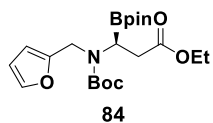
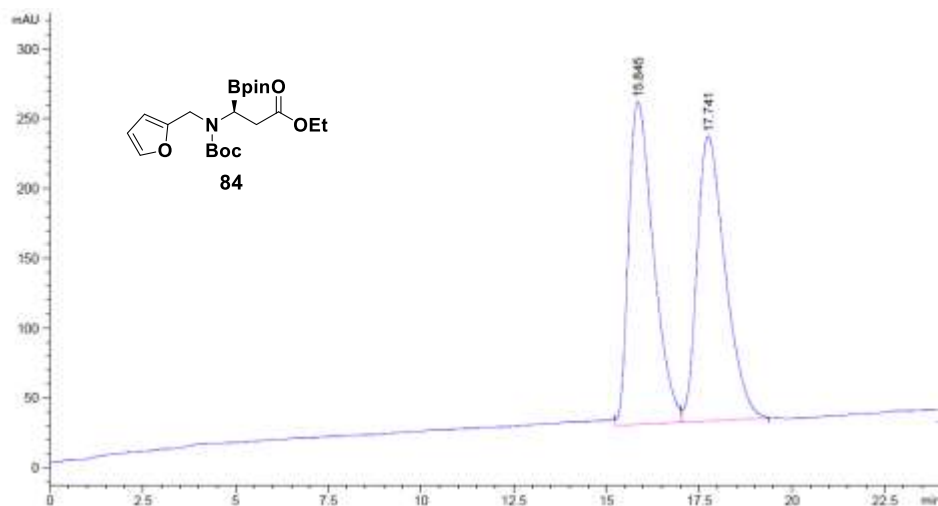


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.551	MM	0.2860	5922.04834	345.16473	50.8274
2	11.770	MM	0.3676	5729.23438	259.74213	49.1726

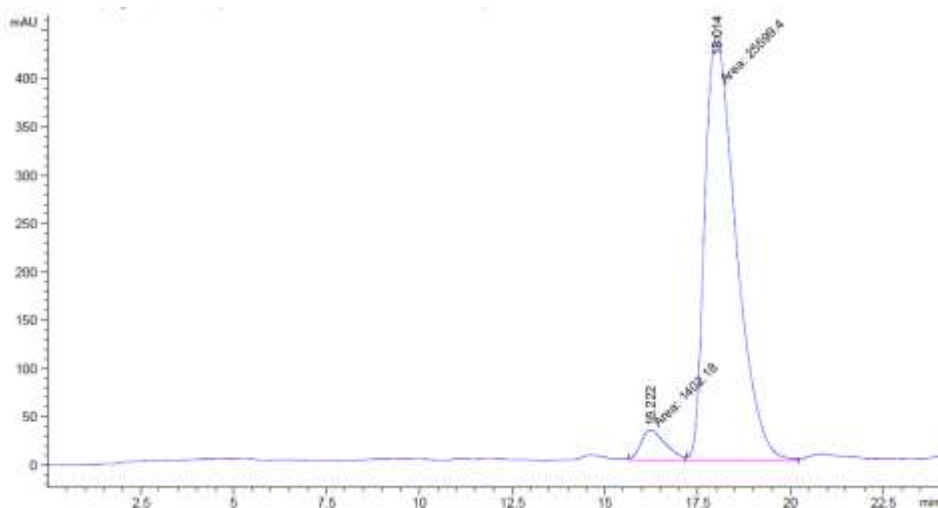


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.042	WV	0.2948	2.18646e4	1095.72327	95.0874
2	11.525	BB	0.3341	1129.60461	48.60735	4.9126

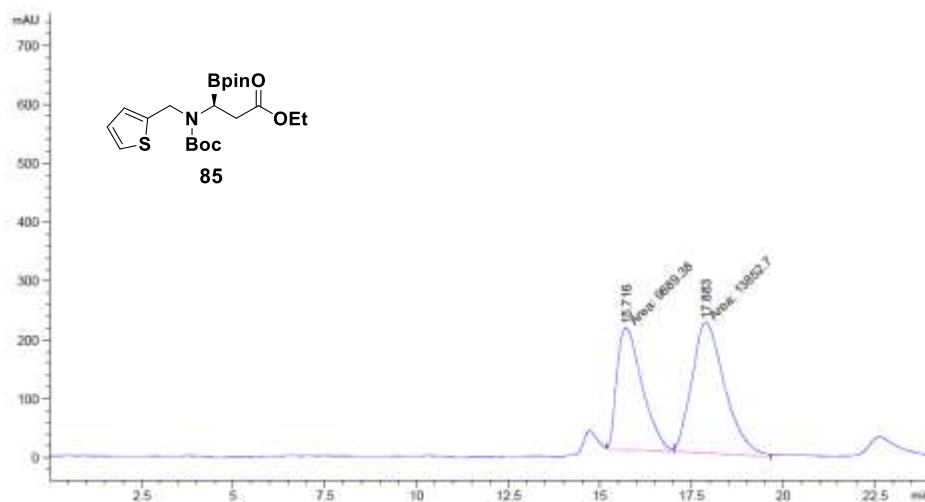




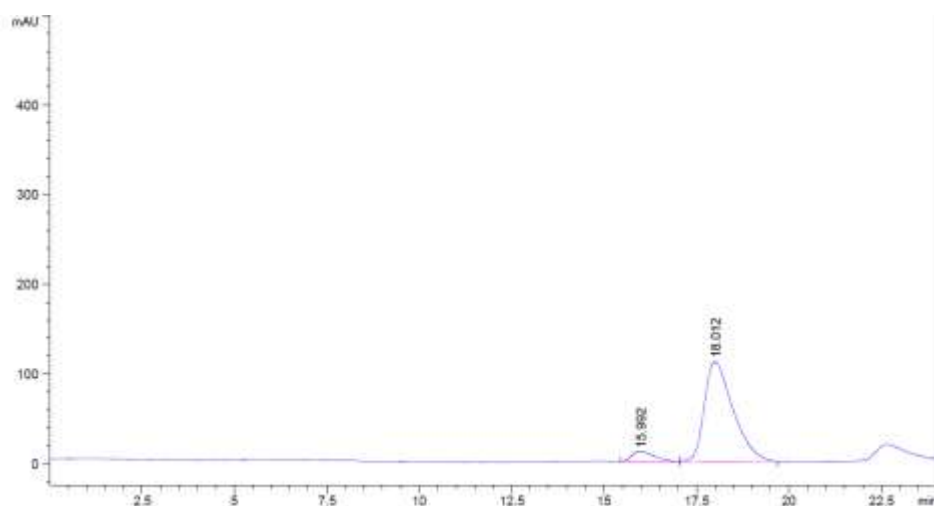
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.845	VV	0.6764	1.07857e4	231.14479	50.0306
2	17.741	VB	0.7491	1.07725e4	203.98332	49.9694



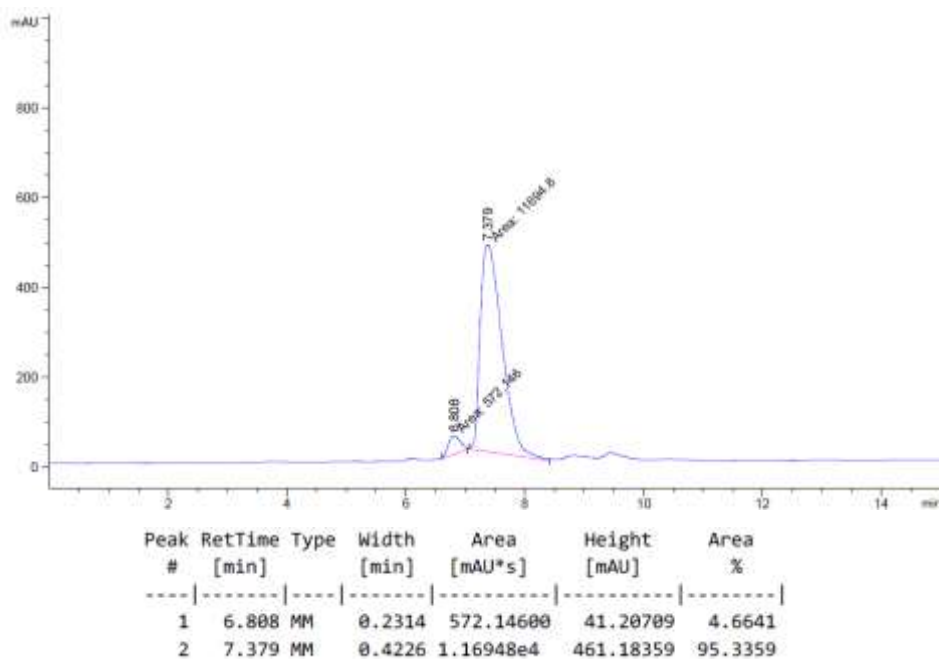
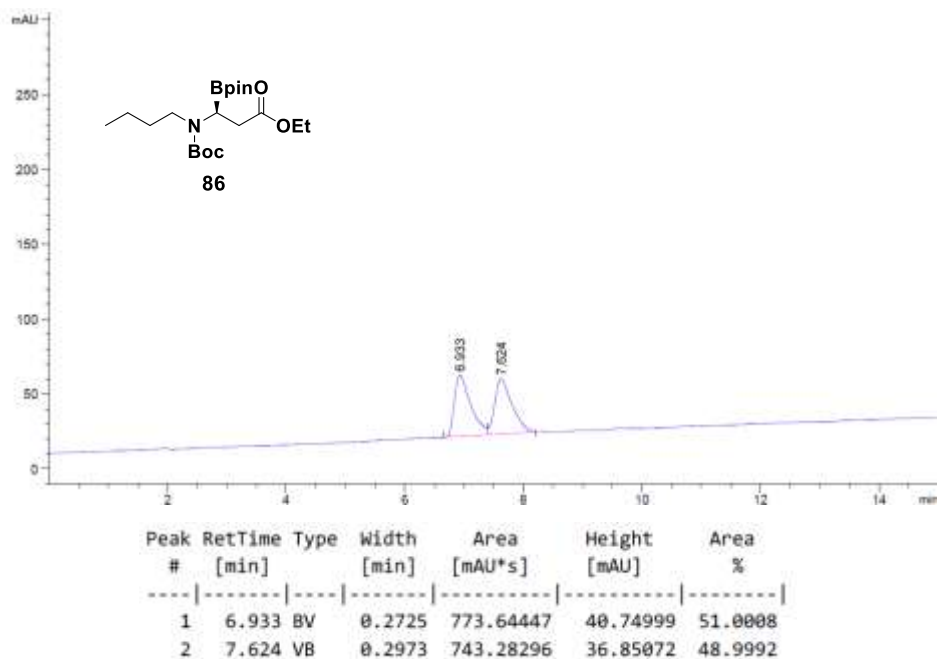
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.222	MM	0.7548	1402.18408	30.96009	5.1930
2	18.014	MM	0.9737	2.55994e4	438.19846	94.8070

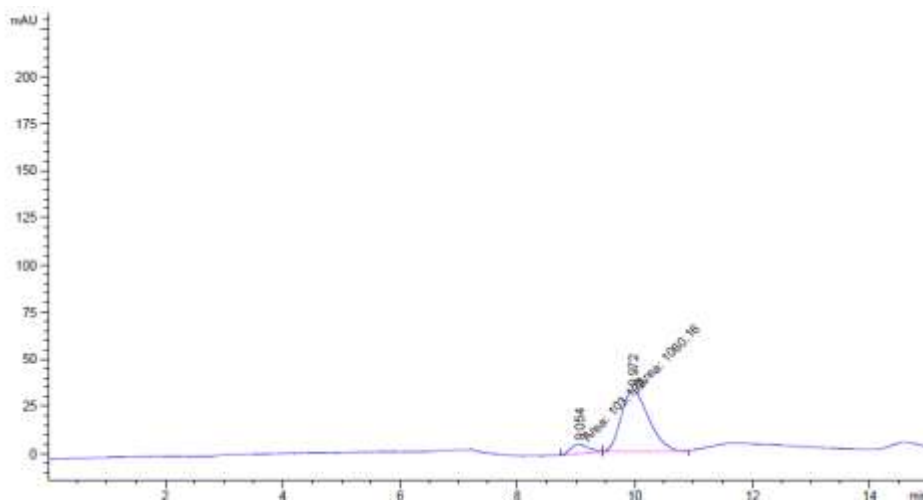
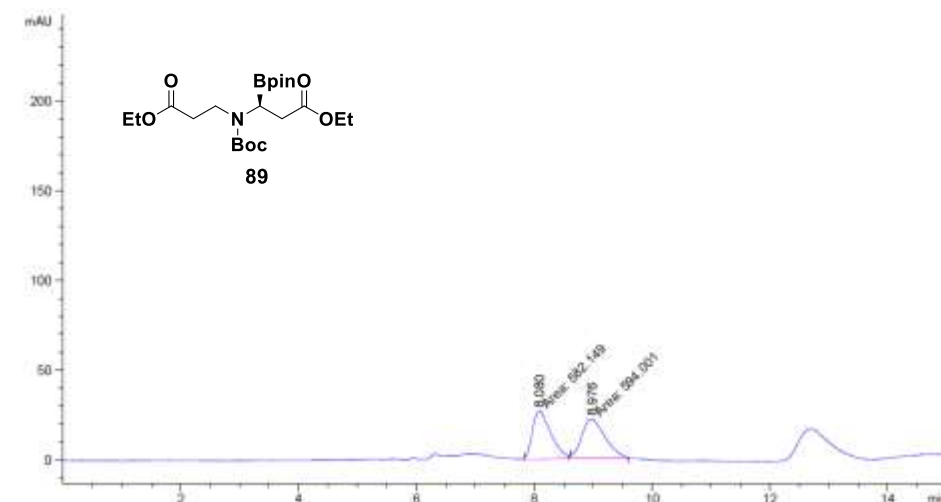


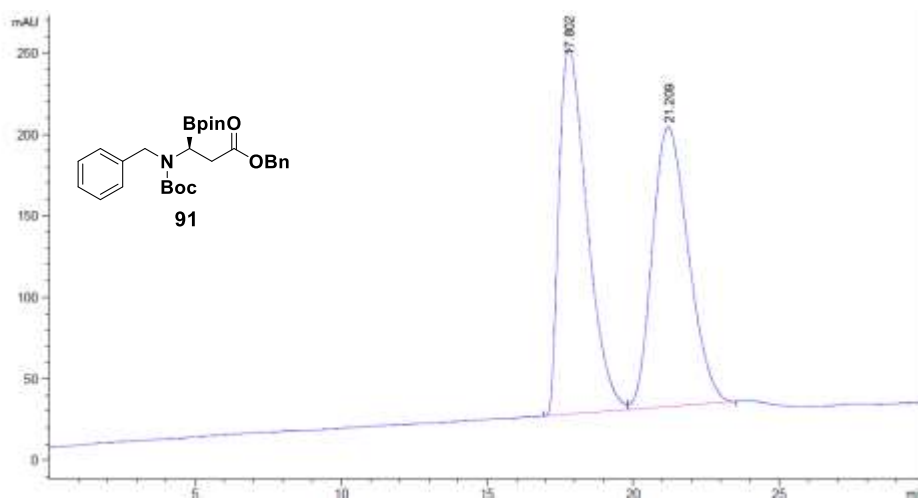
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.716	MM	0.7964	9889.38379	206.96445	41.6534
2	17.883	MM	1.0423	1.38527e4	221.51115	58.3466



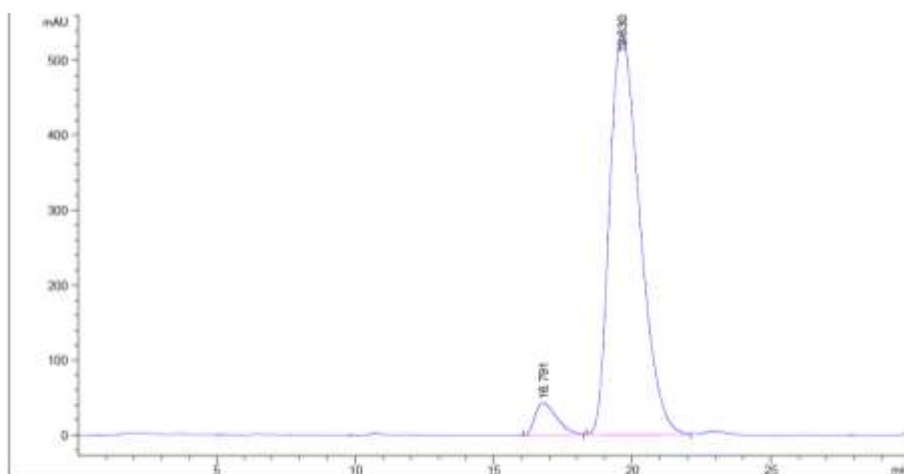
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.992	BV	0.5054	498.25955	11.66261	7.6200
2	18.012	VB	0.7194	6040.54199	111.78534	92.3800



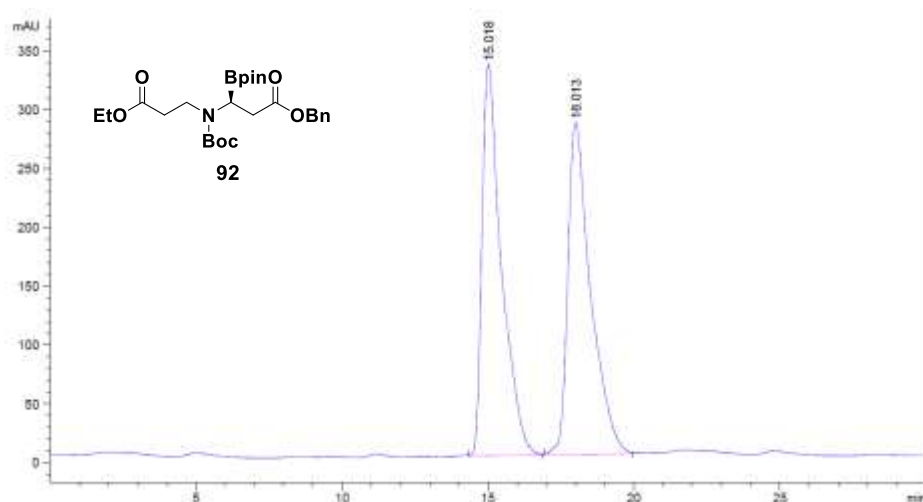




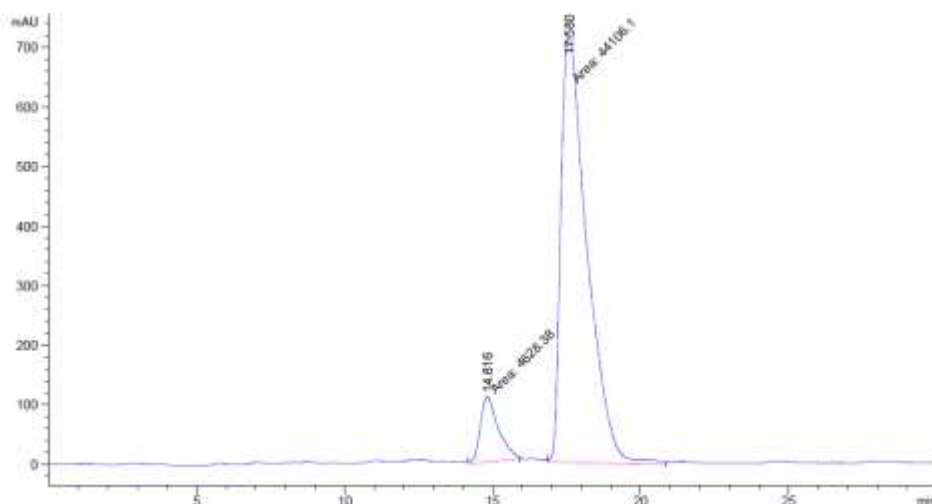
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	17.802	BB	0.9401	1.50240e4	224.41150	50.5334
2	21.209	BB	1.0071	1.47068e4	171.56859	49.4666



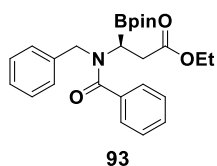
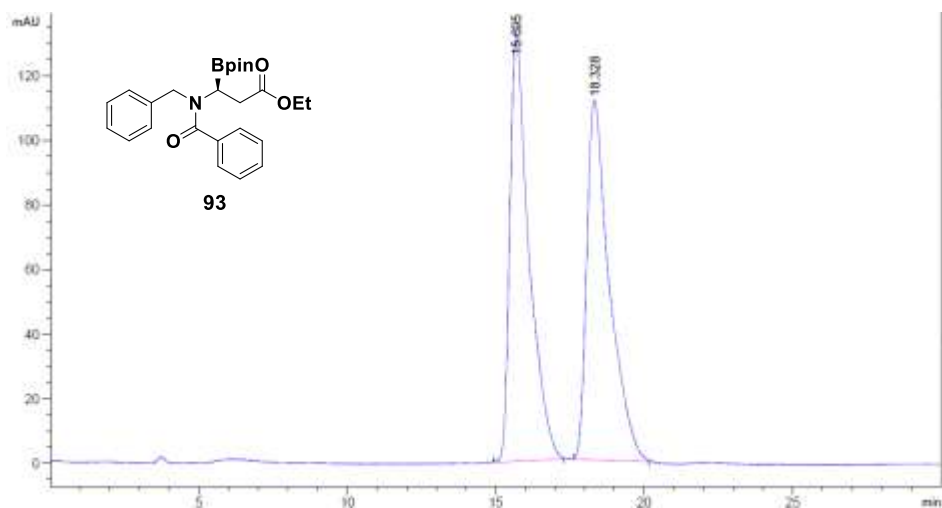
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.791	BB	0.6443	2341.06982	43.05902	5.4669
2	19.630	BB	0.8973	4.04813e4	532.87048	94.5331



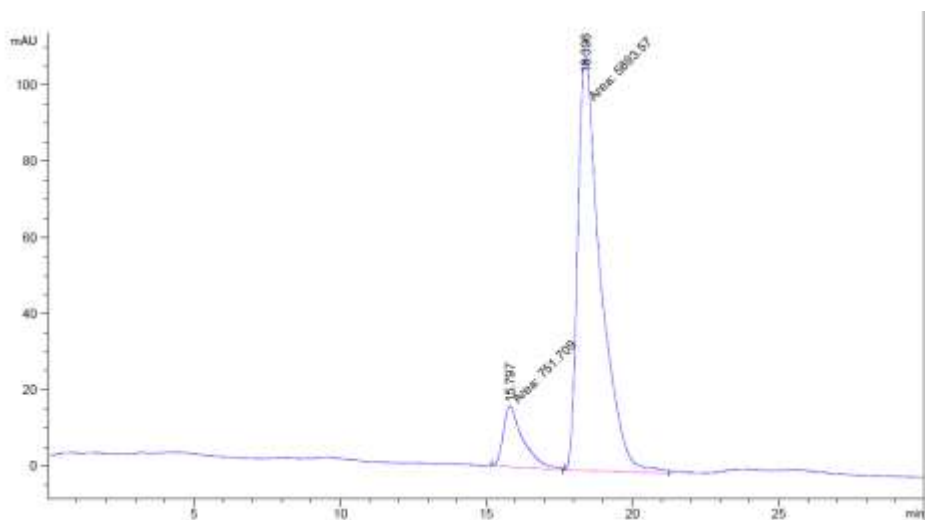
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.018	VB	0.6421	1.54207e4	333.07138	50.1099
2	18.013	BB	0.7087	1.53530e4	282.64786	49.8901



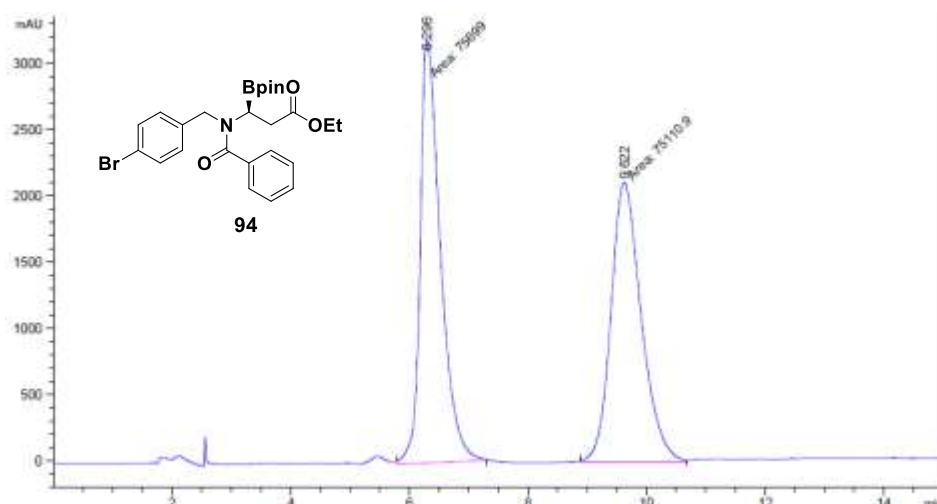
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.816	MM	0.7023	4628.37695	109.83443	9.4971
2	17.580	MM	1.0255	4.41061e4	716.80457	90.5029



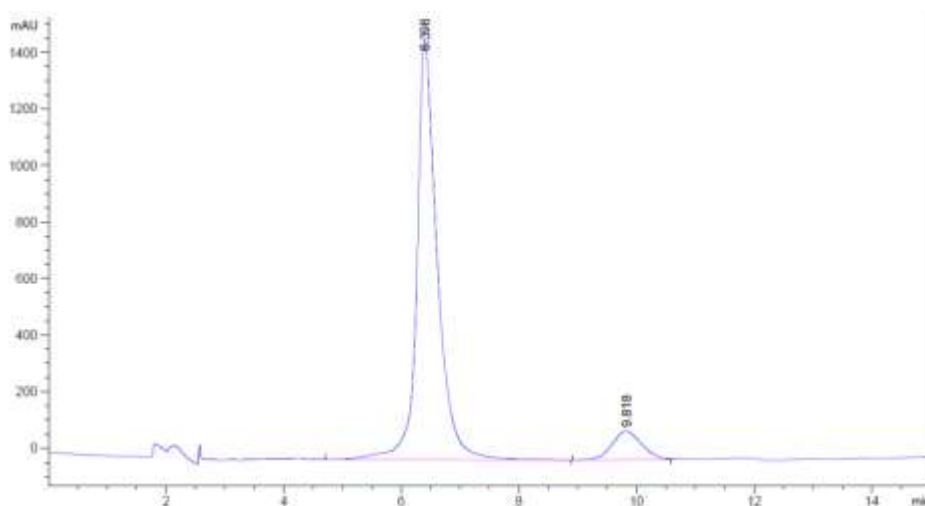
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.695	BB	0.6274	5937.59570	131.84181	50.1695
2	18.328	BB	0.6489	5897.48584	111.35898	49.8305



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.797	MM	0.7877	751.70905	15.90427	11.3119
2	18.396	MM	0.8991	5893.56836	109.24753	88.6881

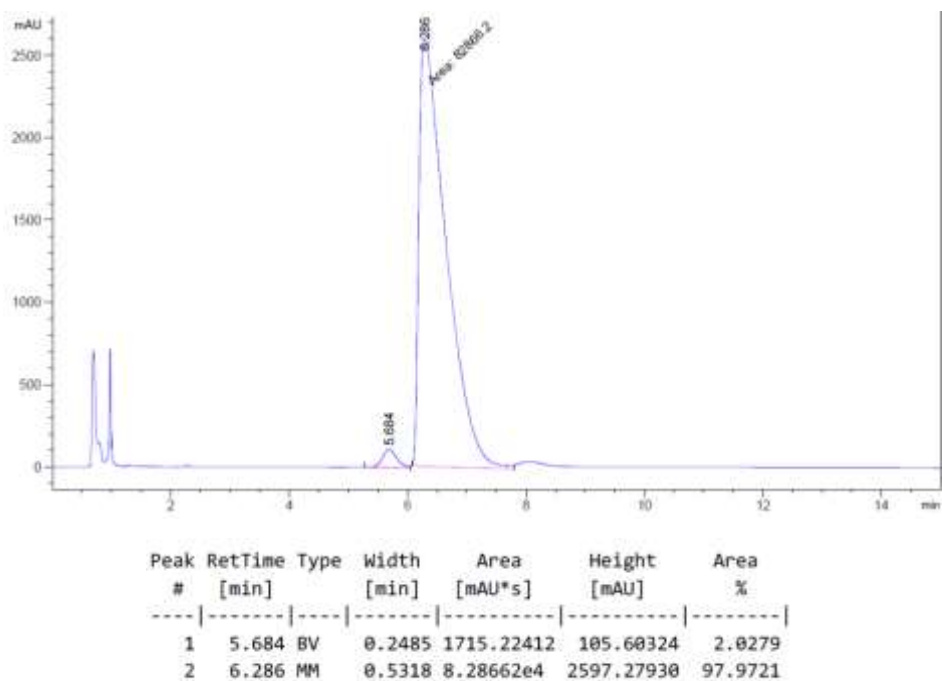
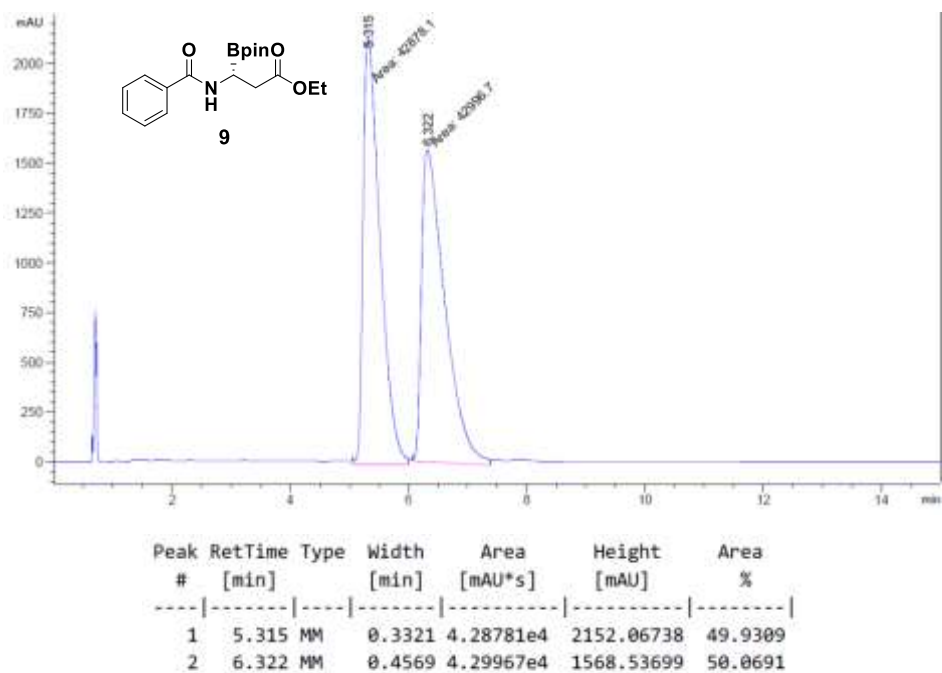


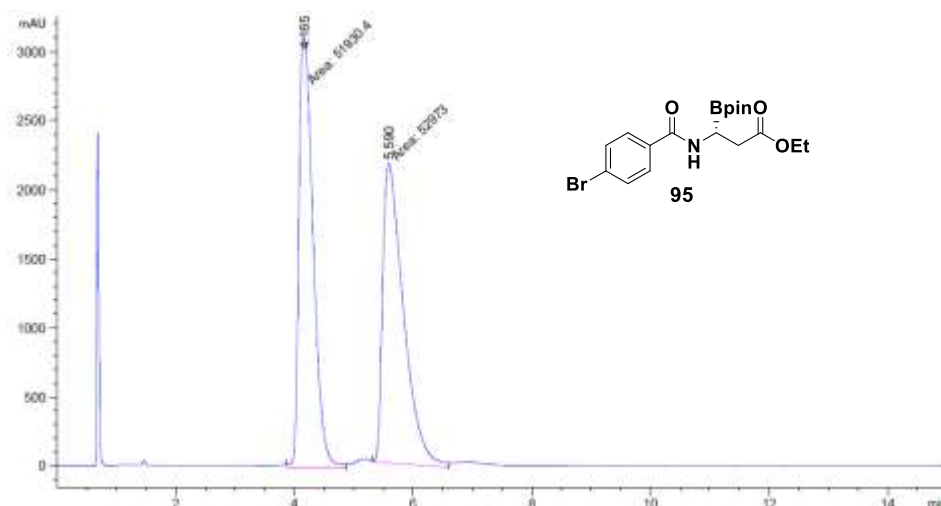
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.296	VB R	0.2819	7.78377e4	3206.86865	50.7899
2	9.622	BV	0.4286	7.54166e4	2112.04858	49.2101



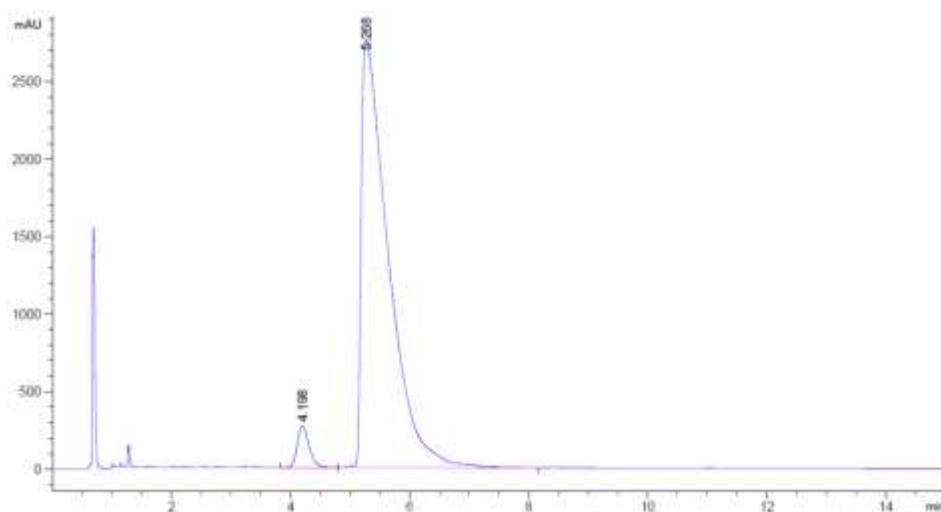
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.398	BB	0.3450	3.61443e4	1487.50452	91.0684
2	9.818	BV	0.4725	3544.85718	100.98353	8.9316



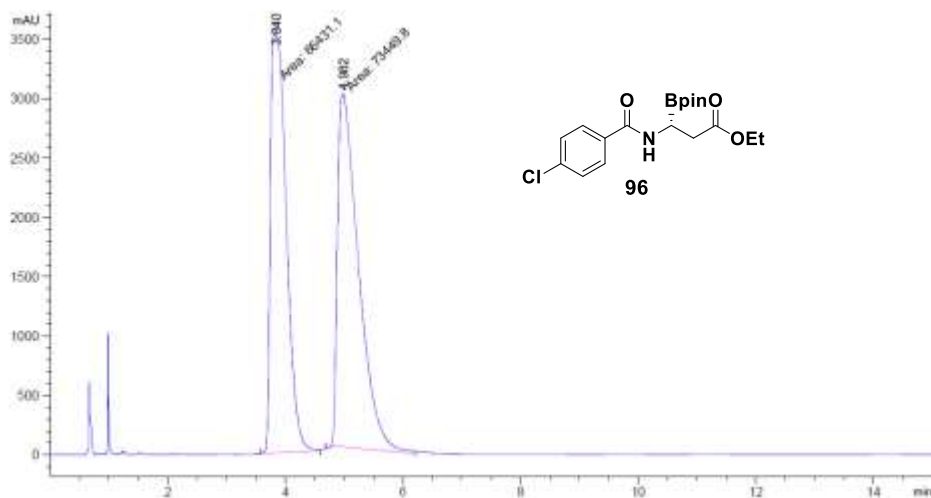




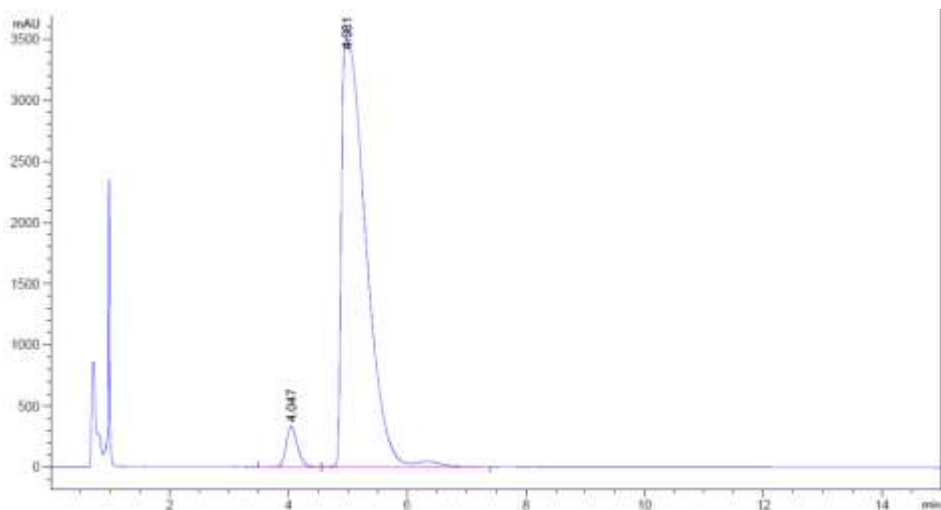
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.165	MM	0.2780	5.19304e4	3112.92480	49.5031
2	5.590	MM	0.4070	5.29730e4	2169.16699	50.4969



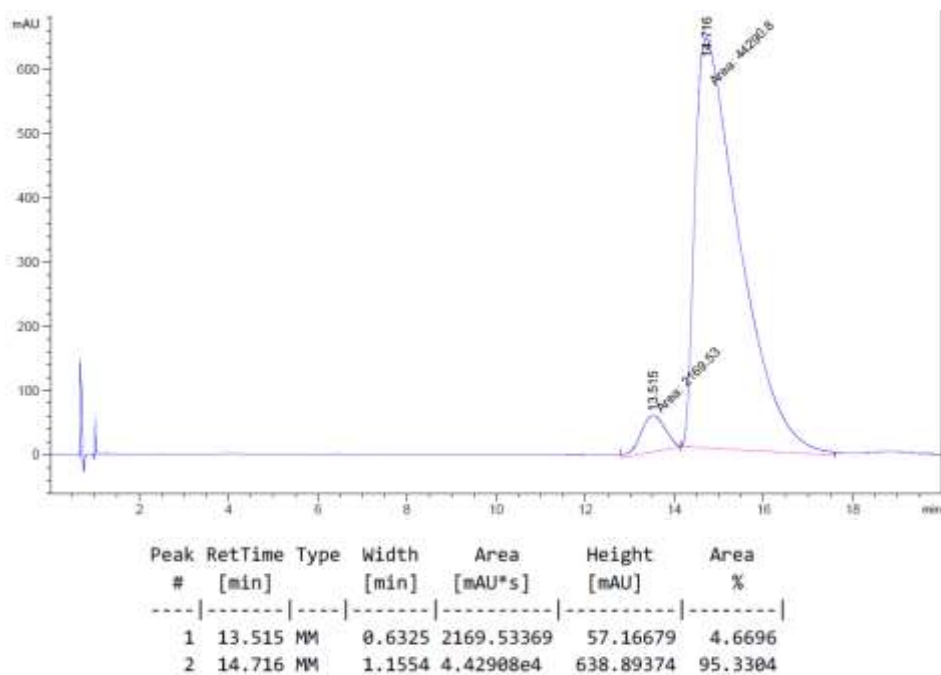
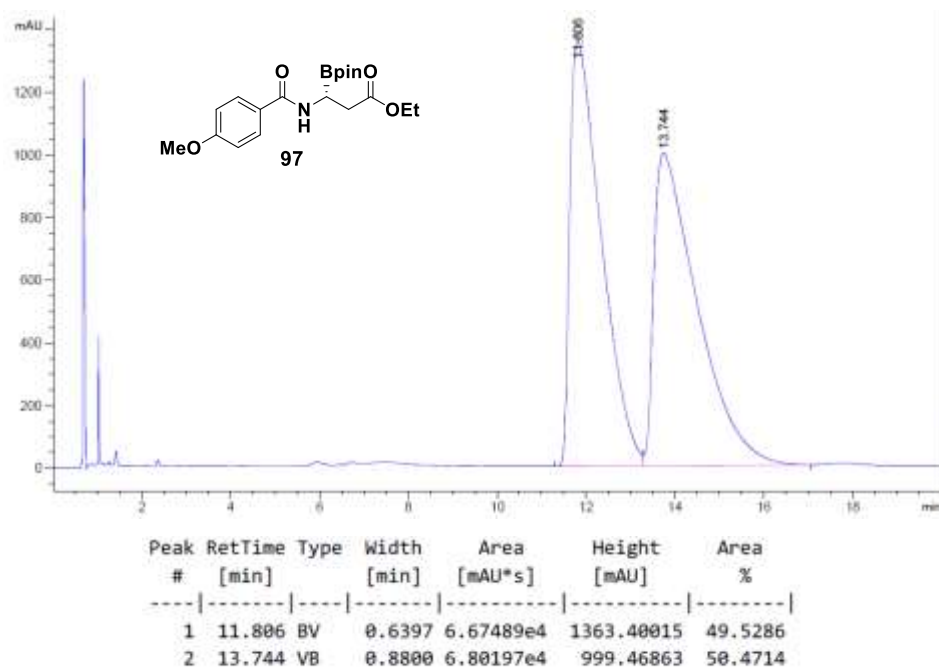
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.198	BB	0.2061	3670.12378	269.11713	4.0483
2	5.268	BB	0.3702	8.69879e4	2767.71484	95.9517

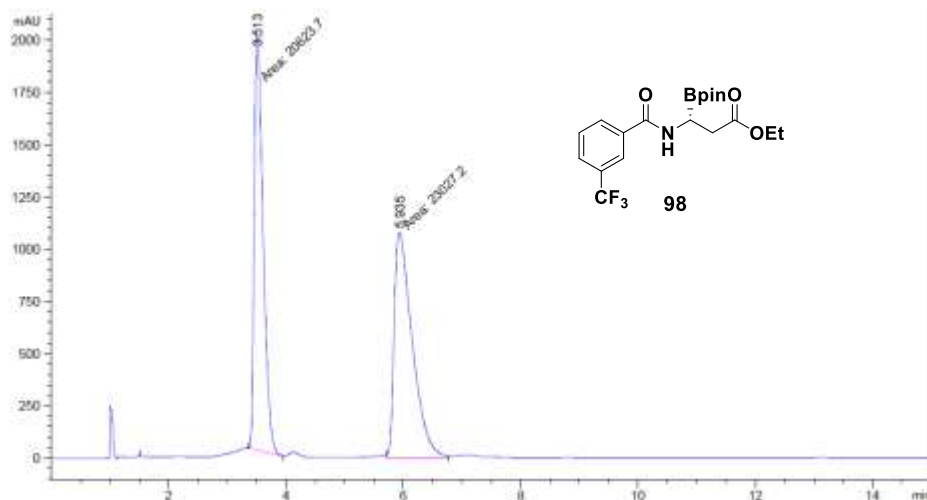


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.840	MM	0.3139	6.64311e4	3527.55786	47.4912
2	4.982	MM	0.4115	7.34498e4	2975.00391	52.5088

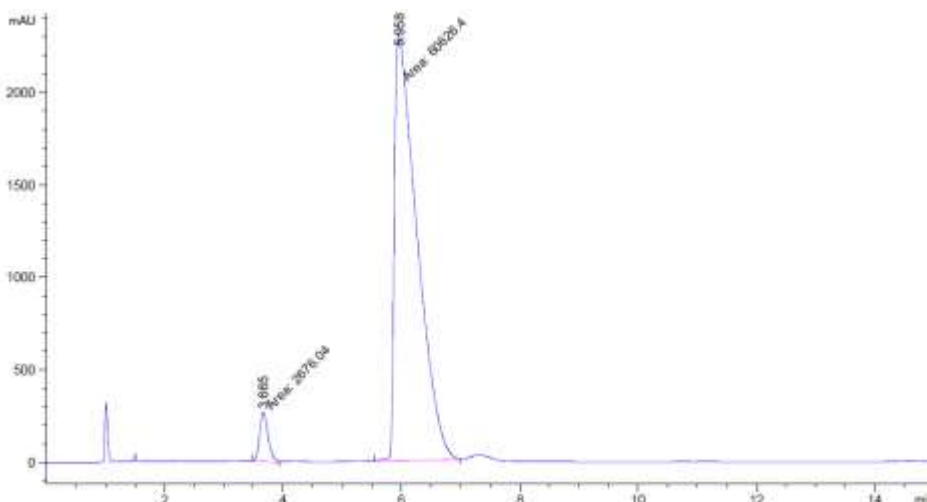


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.047	BV	0.2027	4375.78027	334.32645	4.2256
2	4.981	VV R	0.3283	9.91779e4	3507.12378	95.7744

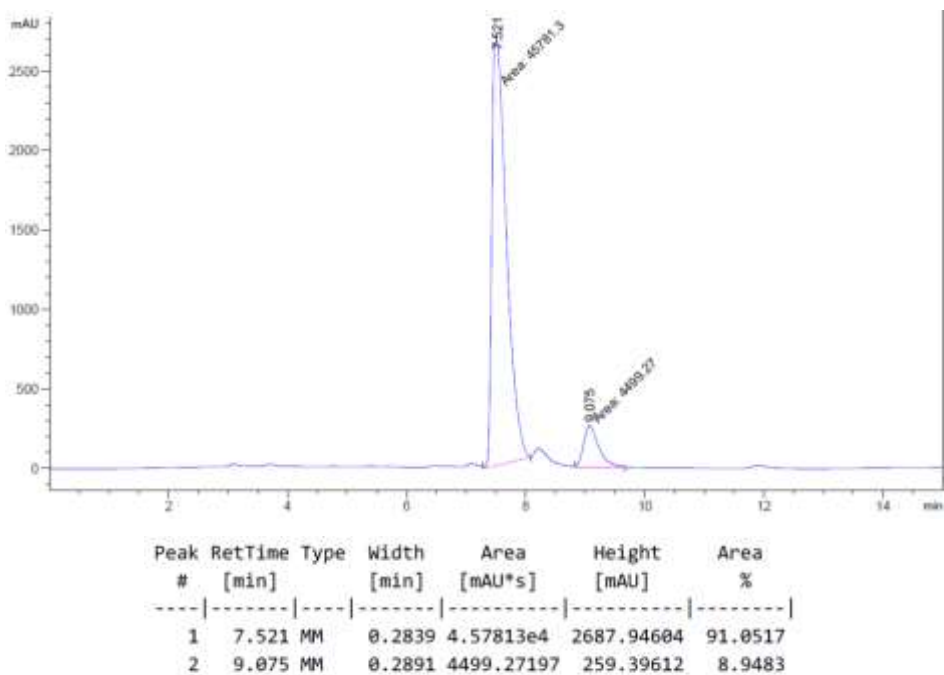
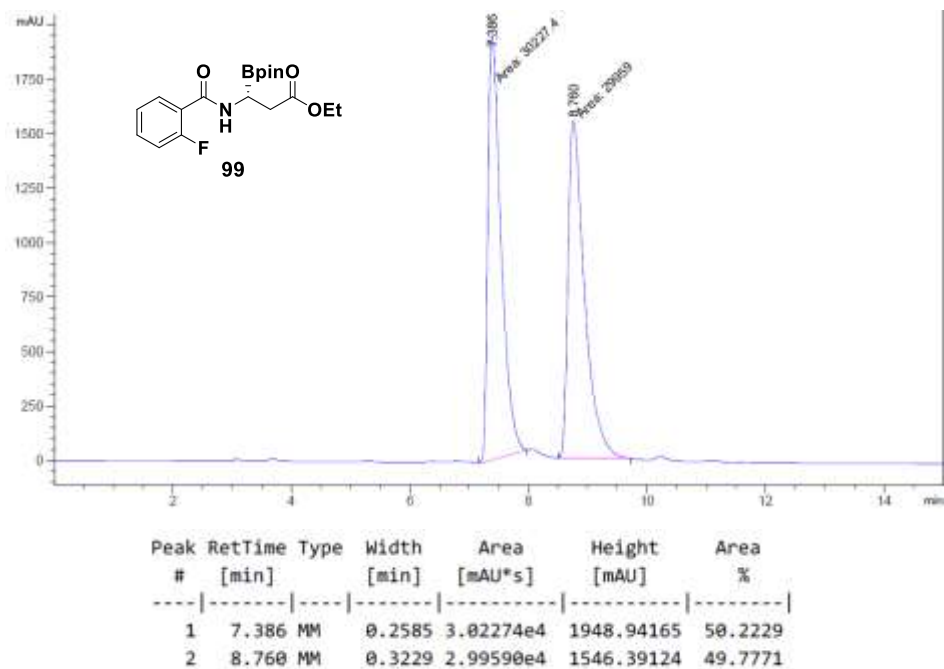


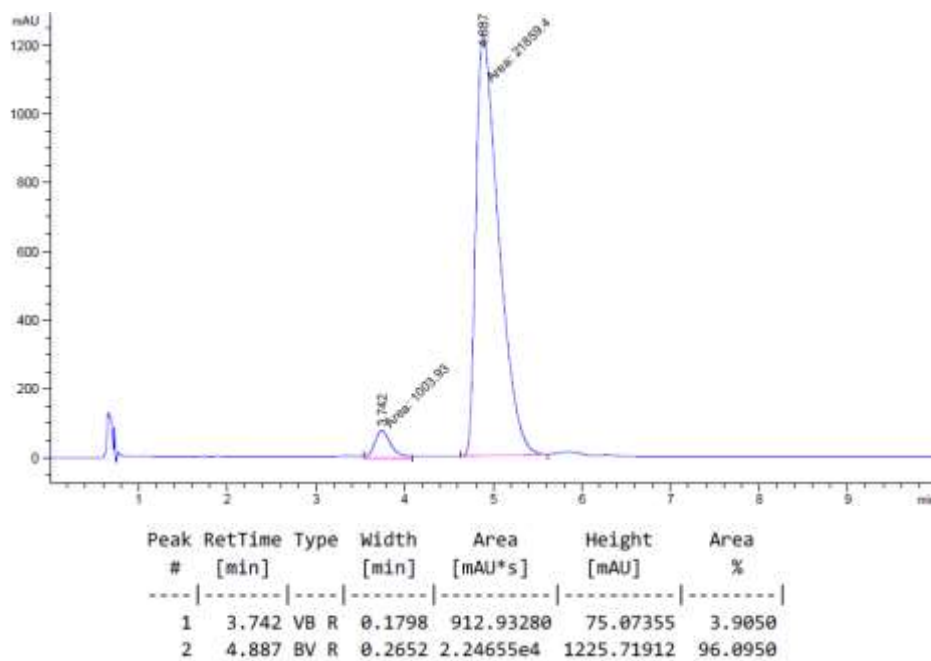
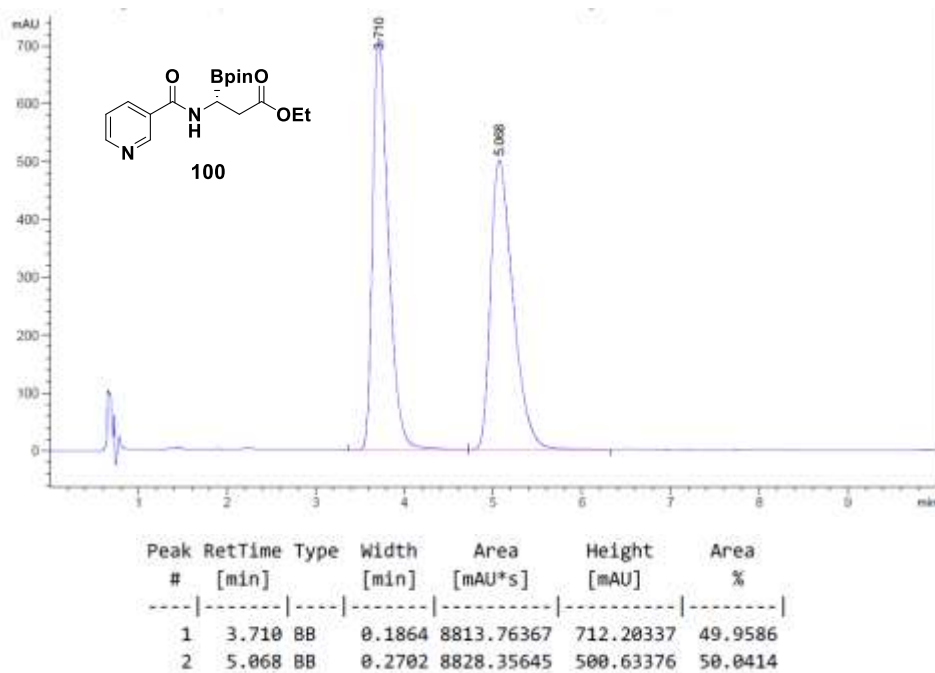


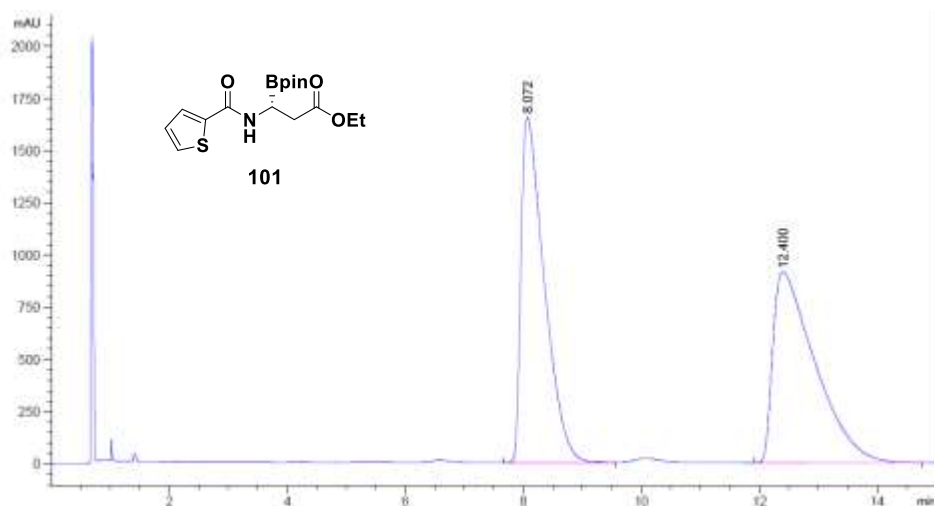
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.513	BV R	0.1648	2.27404e4	2019.70178	49.1302
2	5.935	BV R	0.2960	2.35456e4	1078.06189	50.8698



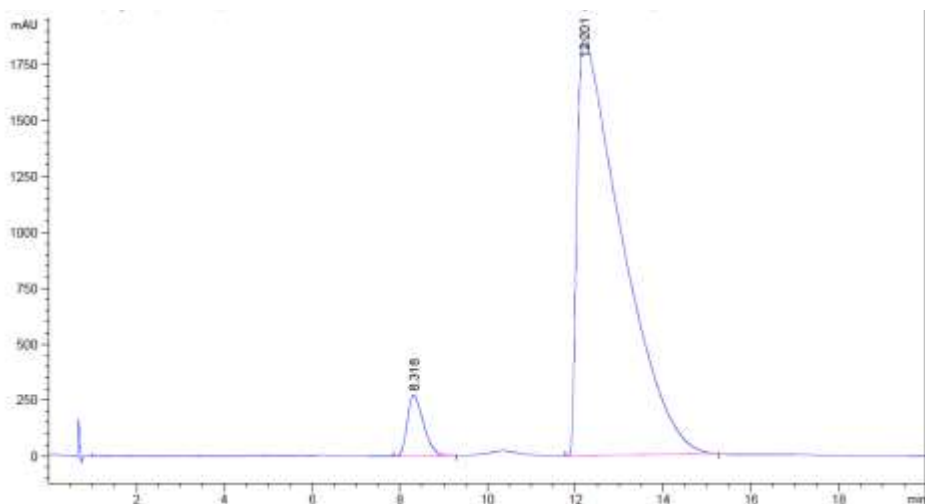
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.665	BB	0.1598	2759.31519	264.22198	4.2300
2	5.958	BV R	0.3465	6.24720e4	2310.07373	95.7700





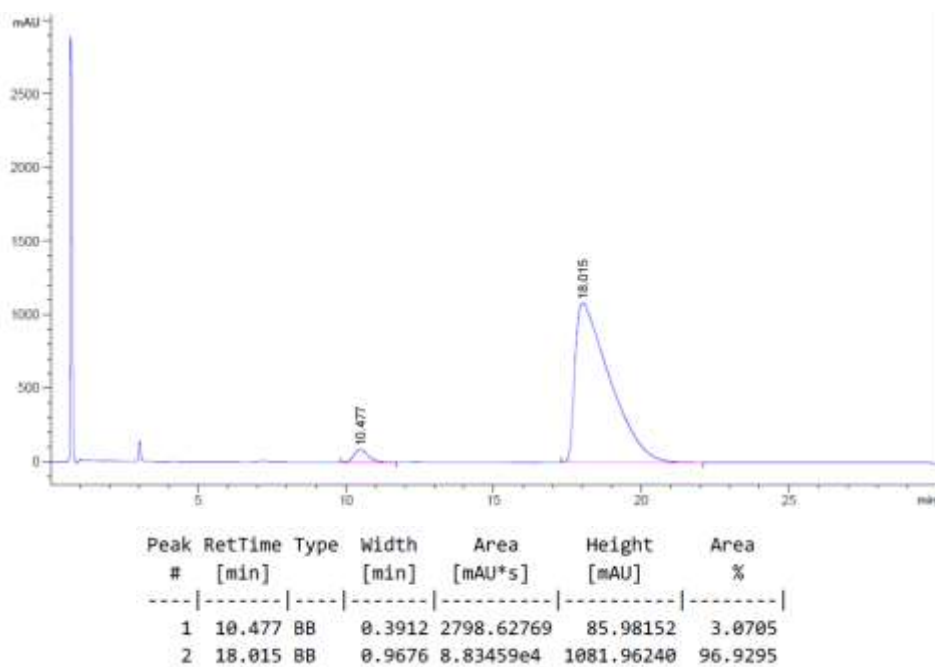
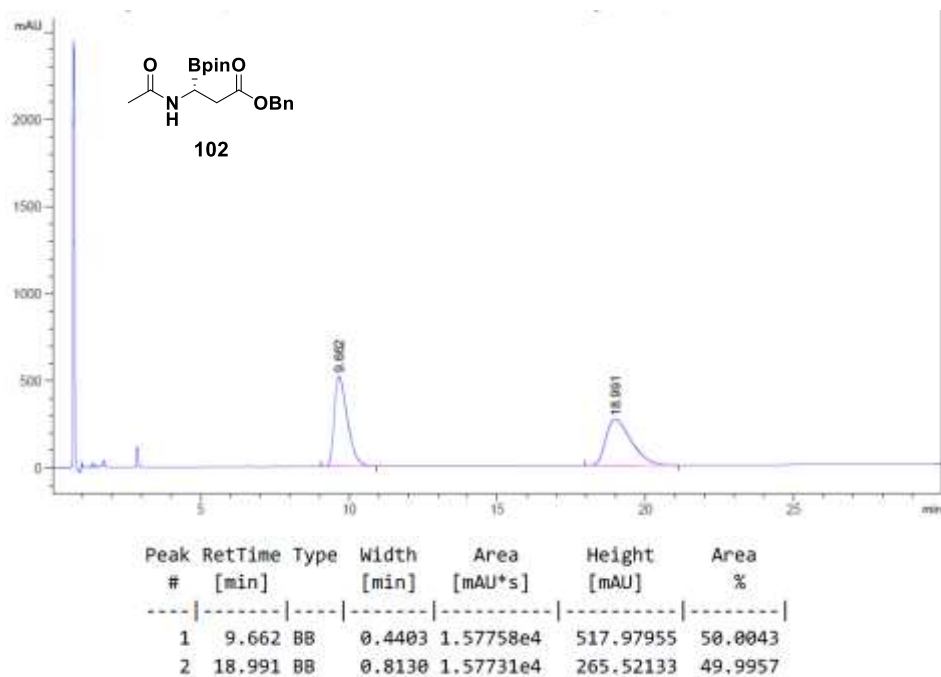


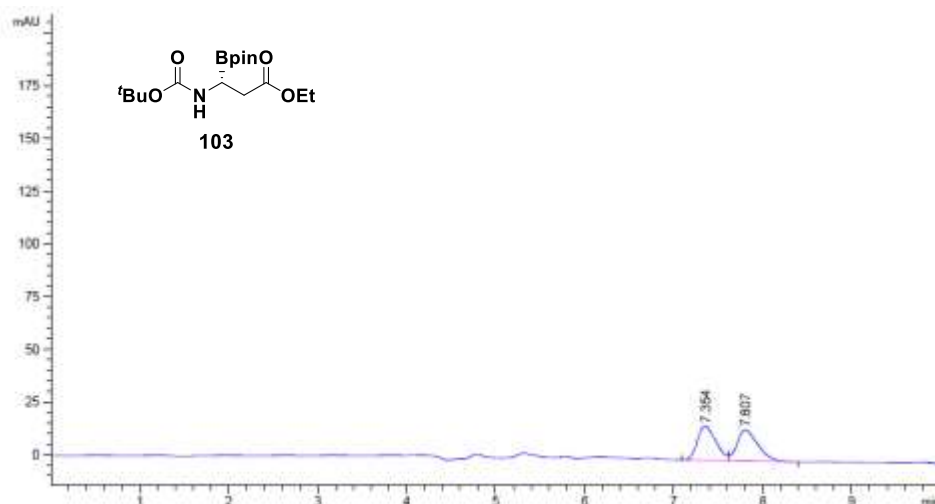
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.072	BB	0.3796	4.51580e4	1653.67773	49.9202
2	12.400	BB	0.6543	4.53024e4	912.38666	50.0798



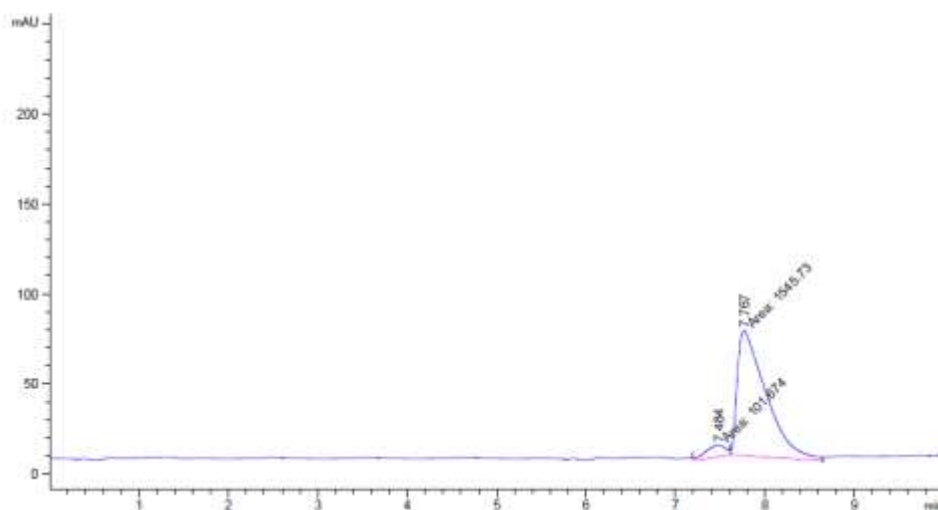
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.318	BB	0.3795	6957.64551	271.91379	5.0076
2	12.201	BB	0.8316	1.31984e5	1862.79980	94.9924



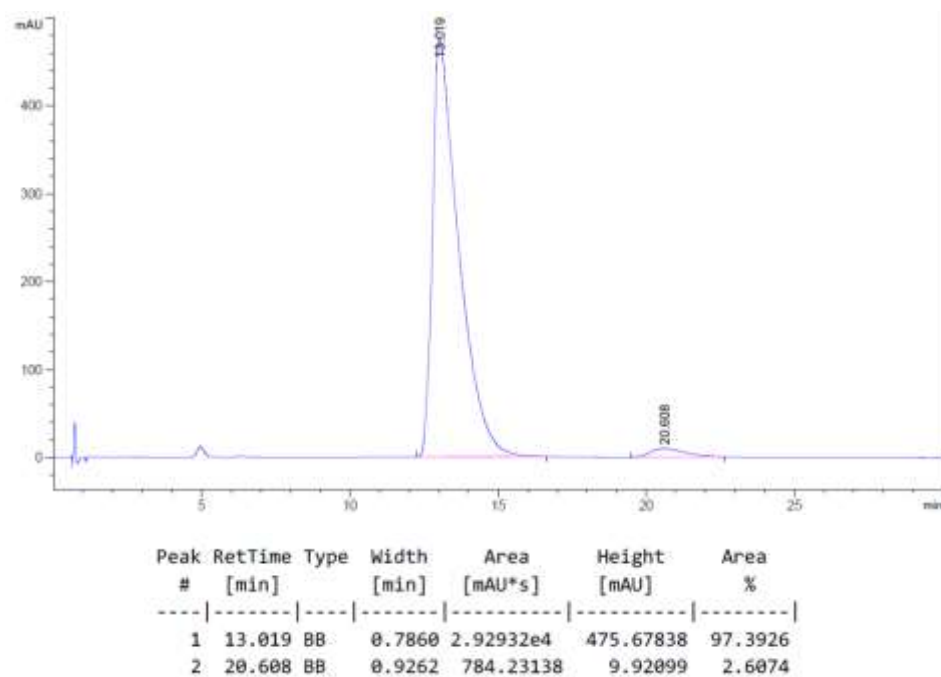
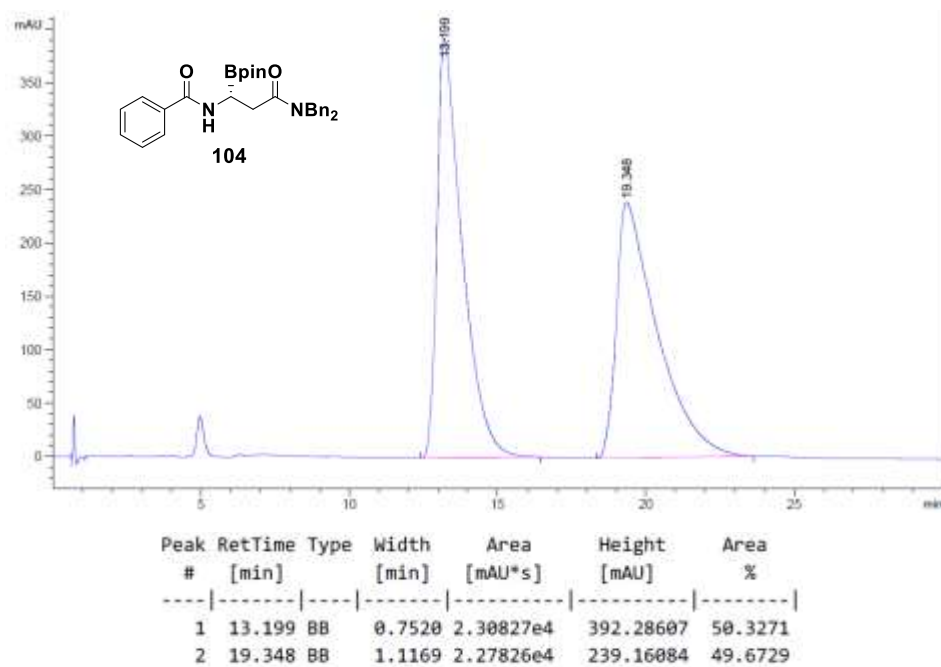


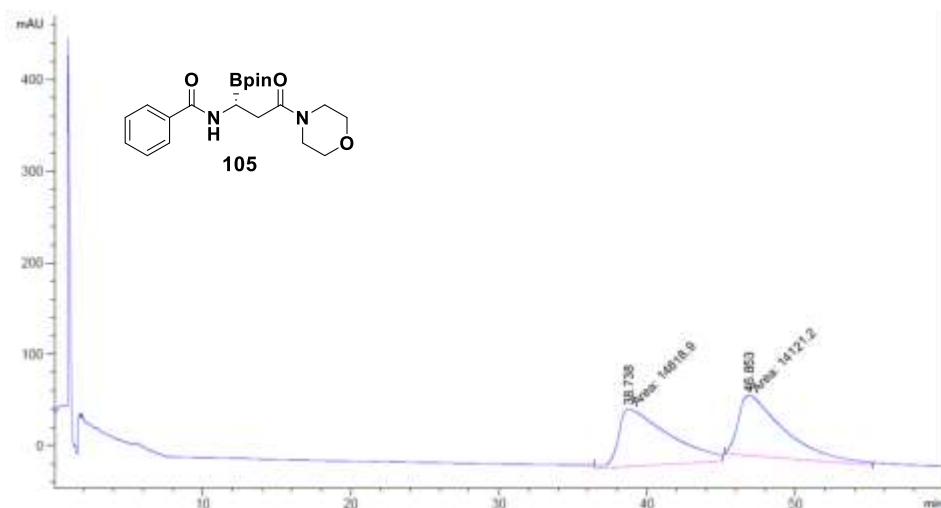


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.354	BV	0.2087	234.48698	16.16721	49.5895
2	7.807	VB	0.2203	238.36879	14.61189	50.4105

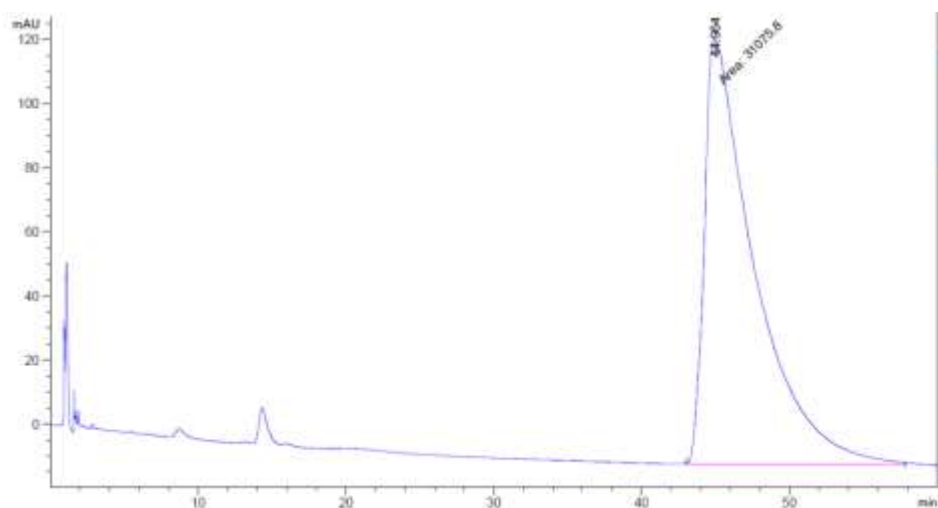


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.484	MM	0.2713	101.67379	6.24716	6.1718
2	7.767	MM	0.3709	1545.72937	69.44956	93.8282

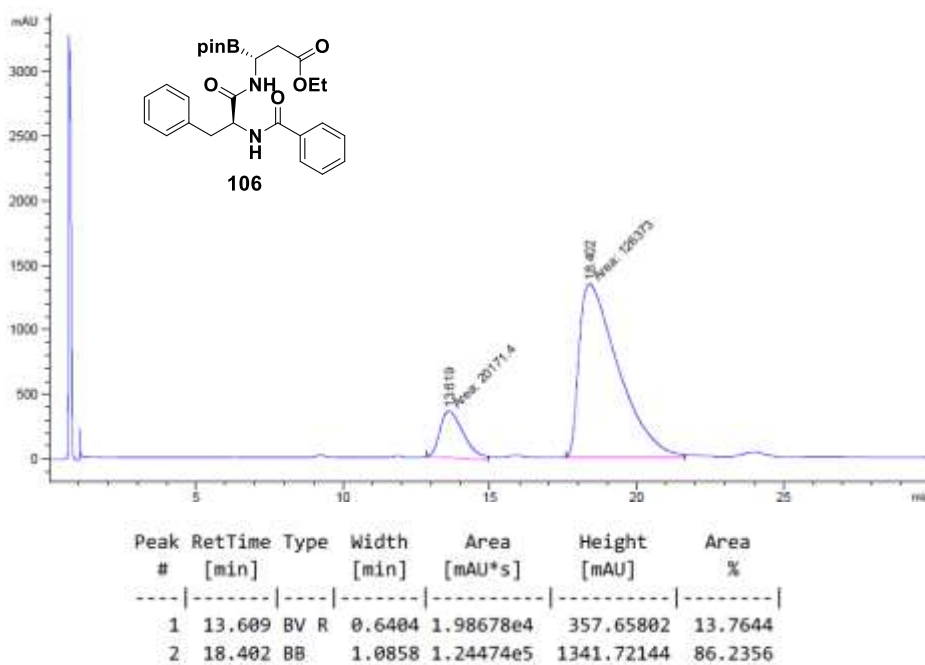
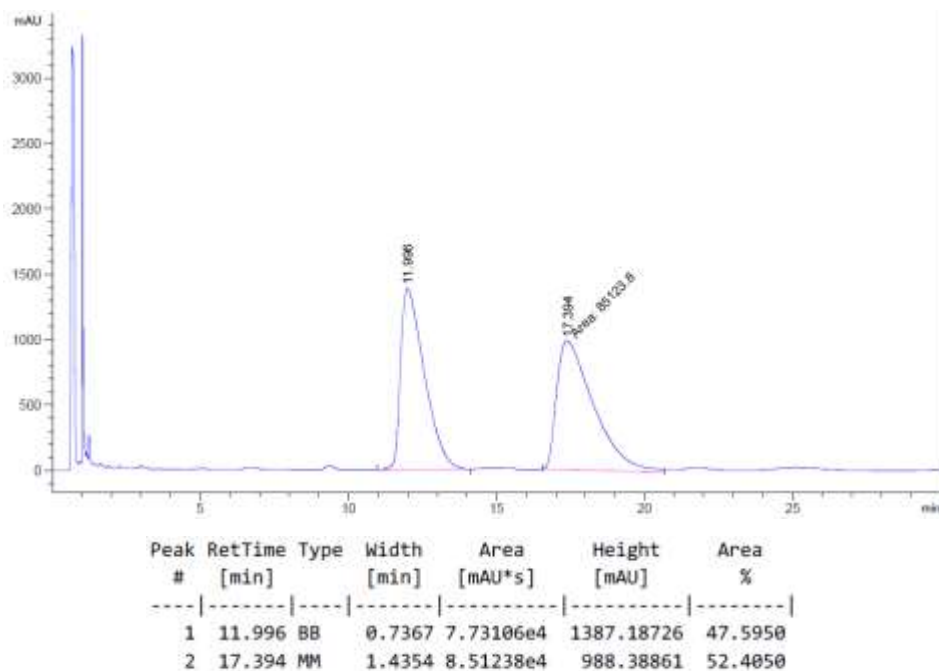


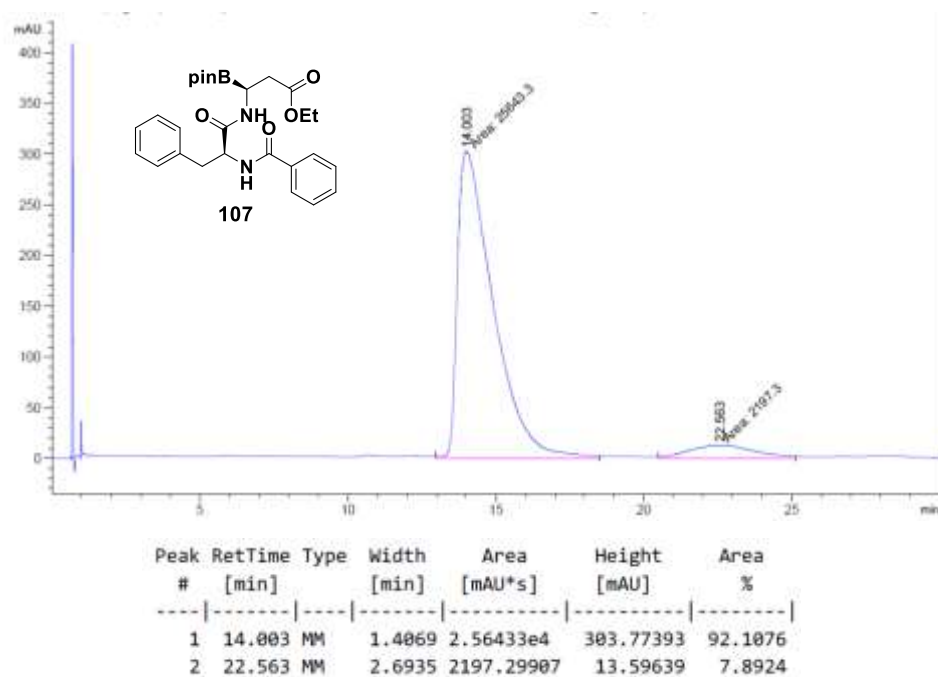


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	38.738	MM	3.9264	1.48189e4	62.90252	51.2053
2	46.853	MM	3.5809	1.41212e4	65.72437	48.7947



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	44.964	MM	3.8939	3.10758e4	133.01212	100.0000





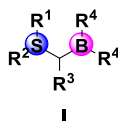
# Capítulo 3

## Síntesis enantioselectiva de $\beta$ -boro $\beta$ -tio ésteres

### 3. Síntesis enantioselectiva de $\beta$ -boro $\beta$ -tio ésteres catalizada por cobre

#### 3.1. Introducción

Los  $\alpha$ -tioboronatos son compuestos que contienen un átomo de azufre y otro átomo de boro en el mismo carbono (figura 1).



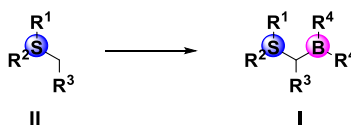
**Figura 1.** Compuestos  $\alpha$ -tioboronatos.

Este tipo de estructuras son interesantes ya que son intermedios sintéticos parecidos a los  $\alpha$ -aminoboros. Hasta día de hoy no son muchos los métodos sintéticos desarrollados para la síntesis de este tipo de compuestos que nos permita estudiar posteriormente sus aplicaciones.

##### 3.1.1. Síntesis de $\alpha$ -tioboronatos

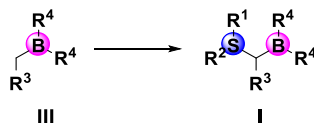
Para sintetizar este tipo de compuestos podemos encontrar dos aproximaciones principales.

- Mediante la formación del enlace carbono-boro, donde la molécula ya contiene el átomo de azufre.





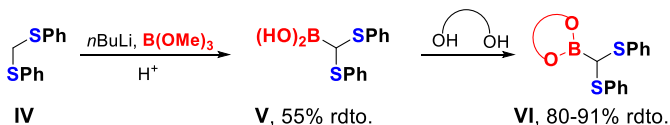
- Mediante la formación del enlace carbono-azufre, donde la molécula ya contiene el átomo de boro.



### 3.1.1.1. Síntesis mediante la formación del enlace carbono-boro.

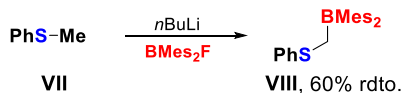
- Desprotonación de alquilsulfuros y posterior ataque de un boronato

En 1979, Matteson y Mendoza<sup>1</sup> desarrollaron la síntesis de ésteres tiometilborónicos **VI** mediante la desprotección del alquildisulfuro **IV** y posterior ataque a un borato, para dar lugar al ácido tioborónico **V** con rendimientos moderados. A continuación, mediante tratamiento con el diol correspondiente se obtuvieron los correspondientes ésteres borónicos **VI** con buenos rendimientos (esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de los ésteres tiometilborónicos.

Más tarde, en 1983 Garad y col.<sup>2</sup> realizaron la síntesis del tiometilborano **VIII** a partir del alquilsulfuro **VII** por tratamiento con *n*BuLi y Mes<sub>2</sub>BF, obteniendo el compuesto **VIII** con un 60% de rendimiento (esquema 2).

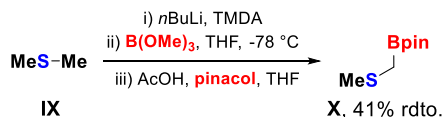


Esquema 2. Síntesis del α-tioborano **VIII**.

<sup>1</sup> Mendoza, A.; Matteson, D. S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1352-1354.

<sup>2</sup> Garad, M. V.; Pelterl, A.; Singaraml, B.; Wilson, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 637-638.

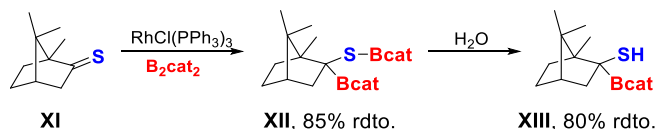
En 1986, Phillion y col.<sup>3</sup> llevaron a cabo la síntesis del α-tioboronato **X** a partir del sulfuro **IX** por tratamiento con *n*BuLi, B(OMe)<sub>3</sub> y pinacol, obteniendo el compuesto **X** con un 41% de rendimiento (esquema 3).



**Esquema 3.** Síntesis del tioboronato **X**.

- Reacción de hidroboración de tionas

En 2001, Westcott y col.<sup>4</sup> desarrollaron la hidroboración de tionas catalizada por rodio dando lugar al compuesto diborado **XII** que por posterior tratamiento con agua, proporcionaría el tioboronato **XIII** con un 80% de rendimiento (esquema 4).



**Esquema 4.** Hidroboración de tionas.

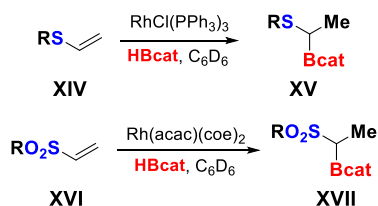
- Hidroboración de alquenos

En 2007, Westcott y col.<sup>5</sup> desarrollaron la hidroboración de vinilsulfuros y vinilsulfonas catalizada por rodio. De esta manera, la hidroboración de vinilsulfuros dieron lugar a los compuestos **XV** mientras que la hidroboración de vinilsulfonas generó los compuestos **XVII** (esquema 5).

<sup>3</sup> Phillion, D. P.; Neubauer, R.; Andrew, S. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1610-1612.

<sup>4</sup> Carter, C. A. G.; Vogels, C. M.; Harrison, D. J.; Gagnon, M. K. J.; Norman, D. W.; Langler, R. F.; Baker, R. T.; Westcott, S. A. *Organometallics* **2001**, *20*, 2130-2132.

<sup>5</sup> Webb, J. D.; Harrison, D. J.; Norman, D. W.; Blacquiere, J.M.; Vogels, C. M.; Decken, A.; Bates, C. G.; Venkataraman, D.; Baker, R. T.; Westcott, S. A. *J. Molecular. Catal. A Chem.* **2007**, *275*, 91-100.



Esquema 5. Hidroboración de alquenos catalizada por rodio.

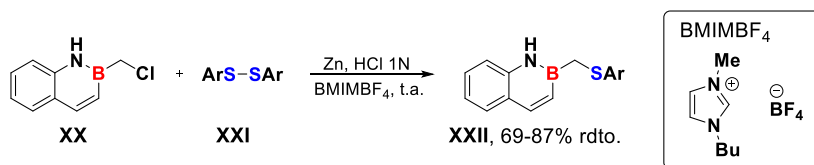
## 3.1.1.2. Síntesis mediante la formación del enlace carbono-azufre

- Reacción entre haluros de alquilboronatos y disulfuros

En 1986, Ladmann y Hoffmann<sup>6</sup> desarrollaron la síntesis de tioboronatos a partir de  $\alpha$ -haloboronatos con tratamiento con disulfuros obteniendo los  $\alpha$ -tioboronatos **XXIX** con rendimientos moderados (esquema 6).

Esquema 6. Síntesis de los  $\alpha$ -tioboronatos **XXIX**.

Más recientemente, en 2014 Molander y col.<sup>7</sup> desarrollaron la síntesis de los  $\alpha$ -tioboranos **XXII** mediante la reacción de los boranos **XX** con diferentes disulfuros arílicos **XXI** catalizada por zinc, obteniendo así los compuestos **XXII** con buenos rendimientos (esquema 7).

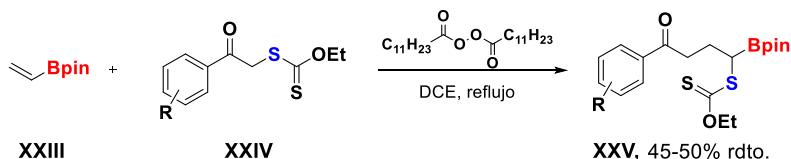
Esquema 7. Síntesis de los tioboranos **XXII** catalizada por Zn.

<sup>6</sup> Hoffman, R. W.; Landmann, B. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1039-1053.

<sup>7</sup> Molander, G. A.; Wisniewski, S. R.; Amani, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5636-5639.

- Adición radicalaria de xantanos a vinilboronatos

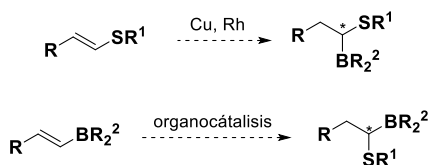
En el año 2001, Zard y col.<sup>8</sup> llevaron a cabo la síntesis de tioboronatos **XXV** mediante la adición radicalaria de xantenos **XXIV** a vinilboronatos **XXIII** (esquema 8). De esta manera, se obtuvieron los compuestos deseados **XXV** con rendimientos moderados.



Esquema 8. Adición radicalaria de xantenos a vinilboronatos.

Como hemos podido observar anteriormente, los ejemplos descritos en la bibliografía para la síntesis de α-tioboronatos son metodologías en donde obtenemos dichos compuestos de manera no asimétrica.

Ya que la síntesis asimétrica de estos compuestos parece un desafío, en la presente tesis nos decidimos a abordar la síntesis asimétrica de estos compuestos empleando diferentes aproximaciones. Por un lado mediante catálisis metálica empleando la química de cobre y de rodio, y por otro lado mediante una aproximación organocatalítica (esquema 9).



Esquema 9. Aproximaciones para la síntesis de α-tioboronatos.

Con estos planteamientos en mente, sería interesante realizar una pequeña introducción de las reacciones de adición 1,4 a tioles de olefinas activadas mediante reacción de sulfa-Michael.

<sup>8</sup> Lopez-Ruiz, H.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2001**, 2618-2619.

## 3.1.1.3. Adiciones 1,4 organocatalíticas de sulfuros

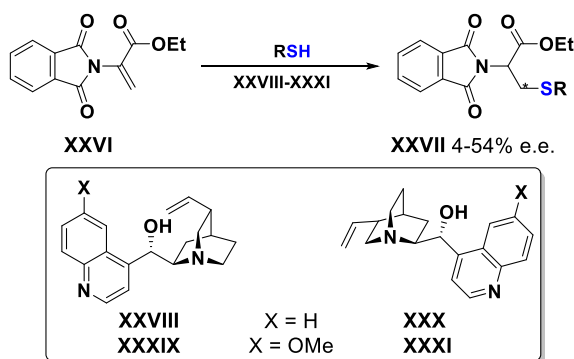
Dentro de la síntesis, una herramienta que nos ayuda a sintetizar enlace C-S de manera asimétrica es la organocatálisis,<sup>9</sup> en donde se emplean pequeñas moléculas orgánicas como catalizadores. Debido a que el uso de la organocatálisis en la formación de enlaces C-S<sup>10</sup> de forma asimétrica es un campo muy extenso, nos vamos a centrar en las adiciones asimétricas 1,4 de sulfuros a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados vía organocatalítica, ya que son las que están directamente relacionadas con este capítulo.

En 1977, Pracejus y col.<sup>11</sup> llevaron a cabo la síntesis de los compuestos **XXVII** a partir de  $\alpha$ -ftalimidometilacrilato **XXVI** mediante una reacción de sulfa-Michael catalizada por alcaloides de chincona **XXVIII-XXXI** obteniendo los compuestos deseados **XXVII** con enantioselectividades moderadas (esquema 10).

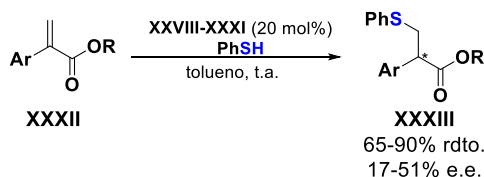
<sup>9</sup> Para reviews sobre organocatálisis ver: a) A. Berkessel, H. Göger, in *Asymmetric Organocatalysis*, WILEY-VCH, Weinheim, Germany, **2005**; b) P. I. Dalko in *Enantioselective Organocatalysis*, WILEY-VCH, Weinheim, **2007**, c) A. Erkkil, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470; d) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304-308; e) C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 44-50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42-47; f) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232-6265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171; g) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716-4739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660; h) E. N. Jacobsen, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20618-20619; i) *Science of Synthesis Asymmetric Organocatalysis* Vol. 2 (Eds: B. List, K. Maruoka), Thieme, Stuttgart, **2012**; j) Coeffard, V.; Greck, C.; Moreau, X.; Thomassigny, C. *Stereoselective Multiple Bond-Forming Transformations in Organic Synthesis*, **2015**, 339-362.

<sup>10</sup> Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8807-8864.

<sup>11</sup> Pracejus, V. H.; Wimm, F.-W.; Hanema, K. J. *Prakt. Chem.* **1977**, *319*, 219-229


 Esquema 10. Síntesis de los compuestos **XXXII**.

Más tarde, en 1991 Dike y col.<sup>12</sup> utilizaron alcaloides de chincona para llevar a cabo la síntesis de los compuestos **XXXIII** a partir de α-arilacrilatos **XXXII** con tiofenol mediante una reacción de sulfa-Michael obteniendo los productos deseados **XXXIII** con buenos rendimientos y enantioselectividades de bajas a moderadas (esquema 11).

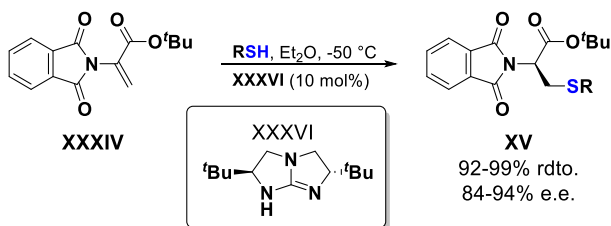


Esquema 11. Adición 1,4 tipo sulfa-Michael a α-arilacrilatos.

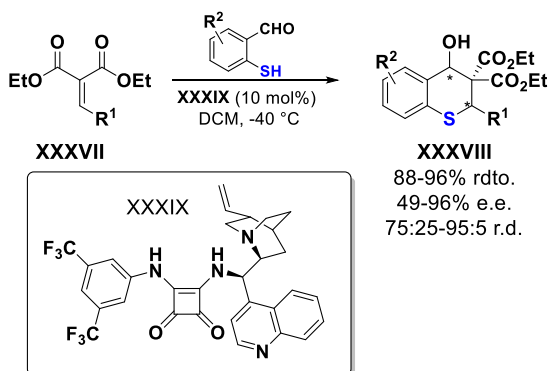
No fue hasta 2008, cuando Tan y col.<sup>13</sup> desarrollaron una metodología que mejoraba los resultados de la reacción de sulfa-Michael de α-ftalimidometilacrilatos usando como organocatalizador una guanidina quiral **XXXVI**. De esta manera, obtuvieron los correspondientes compuestos de reacción de sulfa-Michael **XXXV** con excelentes rendimientos y buenas enantioselectividades (esquema 12).

<sup>12</sup> Kumar, A.; Salunkhe, R. V.; Rane, R. A.; Dike, S. Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 485-486.

<sup>13</sup> Leow, D.; Lin, S.; Chittimalla, S. K.; Fu, X. Tan, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5641-5645.

Esquema 12. Síntesis de los compuestos **XXXV**.

En ese mismo año, Zhao y col.<sup>14</sup> llevaron a cabo la síntesis de tiocromonas tetrasustituidas mediante una reacción dominó sulfa-Michael/aldólica a partir de bencilidenmalonatos **XXXVII** y 2-mercaptoaldehídos dando lugar a los compuestos **XXXVIII** con excelentes rendimientos y moderadas a buenas enantioselectividades y diastereoselectividades (esquema 13).

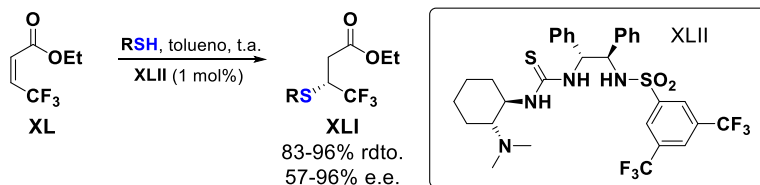


Esquema 13. Síntesis de tiocromonas tetrasustituidas.

Unos años más tarde, en 2011 Wang y col.<sup>15</sup> publicaron la reacción asimétrica tipo sulfa-Michael de trifluorocrotonatos con diferentes tioles dando lugar a los compuestos **XLI** con buenos rendimientos y enantioselectividades de moderadas a buenas (esquema 14).

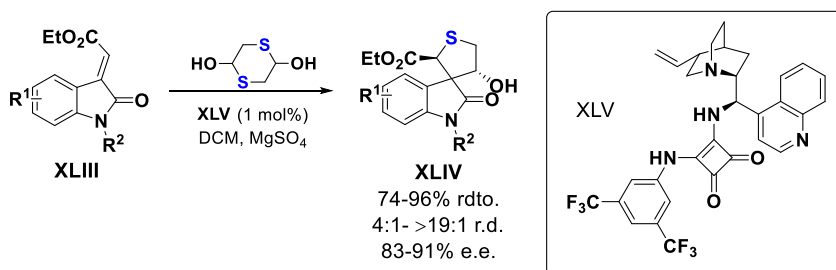
<sup>14</sup> Dodda, R.; Mandal, T.; Zhao, C-G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1899-1902.

<sup>15</sup> Dong, X-Q.; Fang, X.; Wang, C-J.; *Org. Lett.* **2011**, 13, 4426-4429.



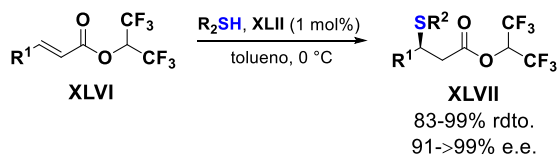
**Esquema 14.** Reacción asimétrica tipo sulfa-Michael de trifluorocrotonatos.

En 2012, Xiao y col.<sup>16</sup> desarrollaron la síntesis enantioselectiva de derivados de oxindoles espirocíclicos **XLIV** a partir de 3-ilideneoxindoles **XLIII** y 1,4-ditiano-2,5-diol dando lugar a los compuestos deseados **XLIV** con buenos rendimientos y buenas enantioselectividades (esquema 15).



**Esquema 15.** Síntesis enantioselectiva de derivados de oxindoles.

Un año después, en 2013 Wang y col.<sup>17</sup> llevaron a cabo la adición asimétrica tipo sulfa-Michael de tioles a ésteres hexafluoroisopropil α,β-insaturados. De esta manera, obtuvieron los compuestos **XLVII** con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (esquema 16).



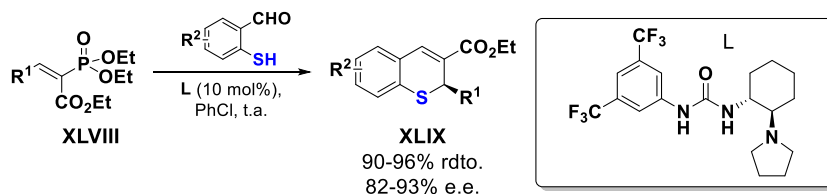
**Esquema 16.** Adición asimétrica tipo sulfa-Michael de tioles a ésteres hexafluoroisopropil α,β-insaturados.

<sup>16</sup> Duan, S-W.; Li, Y.; Liu, Y-Y.; Zou, Y-Q.; Shi, D-Q.; Xiao, W-J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5160-5162.

<sup>17</sup> Fang, X.; Li, J.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3448-3451.

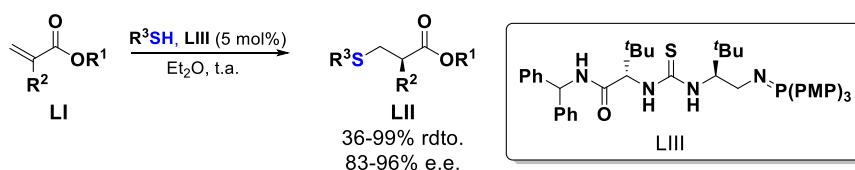


En este mismo año, Chaudhury y Mukherjee<sup>18</sup> desarrollaron la síntesis enantioselectiva de derivados de tiocromonas mediante una reacción en cascada catalítica sulfa-Michael/Horner-Wadsworth-Emmons entre vinilfosfonatos y 2-mercaptobenzaldehídos obteniendo los productos **XLIX** con excelentes rendimientos y altas enantioselectividades (esquema 17).



**Esquema 17.** Síntesis enantioselectiva de derivados de tiocromonas.

En 2015, Dixon y col.<sup>19</sup> llevaron a cabo la adición enantioselectiva sulfa-Michael de acrilatos desactivados  $\alpha$ -sustituídos catalizada por el iminofosforano bifuncional **LIII**, dando lugar a los compuestos **LII** con buenos rendimientos y buenas enantioselectividades (esquema 18).



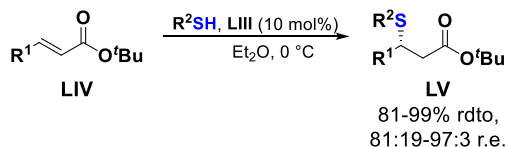
**Esquema 18.** Adición enantioselectiva sulfa-michael de acrilatos desactivados  $\alpha$ -sustituídos catalizada por el iminofosforano bifuncional **LIII**.

Unos años después, en 2017, el mismo grupo de investigación<sup>20</sup> publicó la adición 1,4 de alquiltioles a ésteres desactivados  $\beta$ -sustituídos  $\alpha,\beta$ -insaturados obteniendo los productos de adición **LV** con rendimientos de buenos a excelentes y enantioselectividades de moderadas a buenas (esquema 19).

<sup>18</sup> Choudhury, A. R.; Mukherjee, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1989-1995.

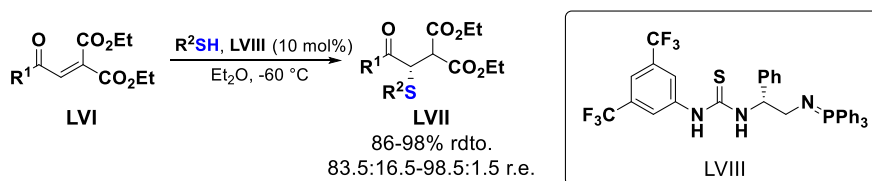
<sup>19</sup> Farley, A. J. M.; Sandford, C.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 15992-15995.

<sup>20</sup> Yang, J.; Farley, A. J. M.; Dixon, D. J. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 606-610.



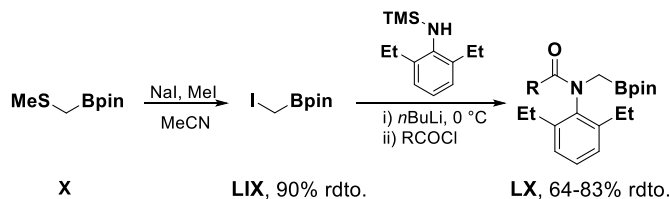
**Esquema 19.** Adición 1,4 de alquiltioles a ésteres desactivados β-sustituídos α,β-insaturados.

Finalmente, en 2018 Johnson y col.<sup>21</sup> desarrollaron la adición asimétrica tipo sulfa-Michael de sulfuros a diésteres enónicos dando lugar a los correspondientes compuestos de adición **LVII** con buenos rendimientos y enantioselectividades de moderadas a buenas (esquema 20).



**Esquema 20.** Adición asimétrica tipo sulfa-Michael de sulfuros a diésteres enónicos.

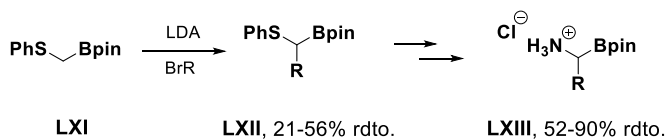
Ya que los métodos desarrollados para la síntesis de los α-tioboronatos no están muy desarrollados, sus aplicaciones hasta la fecha están poco exploradas. En 1986, Phillion y col.<sup>3</sup> utilizaron este tipo de compuestos para llevar a cabo la síntesis de yodometilboronatos (**LIX**) con excelente rendimiento, el cual posteriormente se usó para sintetizar acilaminoboronatos **LX** con buenos rendimientos (esquema 21).



**Esquema 21.** Síntesis de acilaminoboronatos.

<sup>21</sup> Fulton, J. L.; Horwitz, M. A.; Bruske, E. L.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3385-3391.

En 2001, Kettner y col.<sup>22</sup> utilizaron estos compuestos como intermediarios sintéticos, en donde aprovechando la acidez de los hidrógenos del CH<sub>2</sub> del compuesto **LXI**, por tratamiento con LDA y el correspondiente bromuro pudieron anclar diferentes cadenas alquílicas fluoradas o que contenían un grupo éster dando lugar a los compuestos **LXII**. A continuación, tras varias etapas de reacción eran capaces de obtener a diferentes α-aminoboros **LXIII** con rendimientos de moderados a buenos (esquema 22).



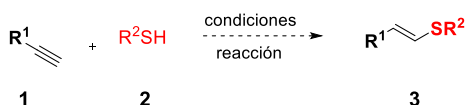
**Esquema 22.** Síntesis de derivados de ácidos borónicos.

<sup>22</sup> Jagannathan, S.; Forsyth, T. P.; Kettner, C. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6375-6380.

### 3.2. Objetivos

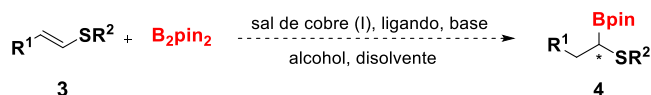
Con los antecedentes mencionados anteriormente, en este capítulo nos proponemos llevar a cabo los siguientes objetivos:

- 1) Sintetizar una serie de alquenilsulfuros **3** para poder realizar el estudio completo de la reacción de borilación catalizada con diferentes sustituyentes (esquema 23).



Esquema 23. Síntesis de alquenilsulfuros **3**.

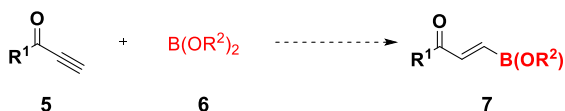
- 2) Llevar a cabo el estudio de borilación catalizada por cobre de los alquenilboronatos **3** sintetizados y determinar las condiciones óptimas así como el alcance de esta reacción (esquema 24).



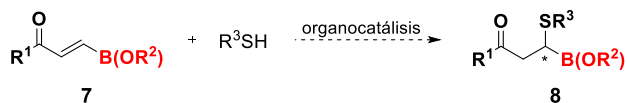
Esquema 24. Estudio de reacción de borilación.

- 3) Síntesis del alquenilboronato **7** y estudiar el alcance de reacción de sulfa-Michael organocatalítica (esquema 25).

#### Síntesis alquenilboronatos



#### Alcance estructural reacción sulfa-Michael



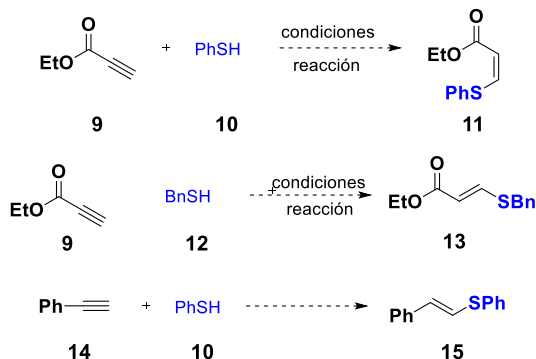
Esquema 25. Síntesis del alquenilboronato **7** y estudio del alcance estructural de reacción de sulfa-Michael.

### 3.3. Resultados y discusión

#### 3.3.1. Síntesis de los materiales de partida

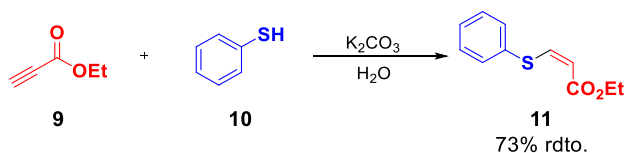
##### 3.3.1.1. Síntesis de los alquenilsulfuros **11**, **13** y **15**

Para llevar a cabo el estudio de la reacción de borilación, decidimos realizar la síntesis de diferentes alquenilsulfuros (esquema 26).



**Esquema 26.** Síntesis de diferentes alquenilsulfuros.

Empezamos el estudio con la síntesis del sulfuro **11**. Dicho compuesto se sintetizó mediante una reacción de sulfa-Michael en medio acuoso, utilizando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base y agua como disolvente. De esta manera, el compuesto **11** con configuración Z fue obtenido con un 73% de rendimiento (esquema 27).



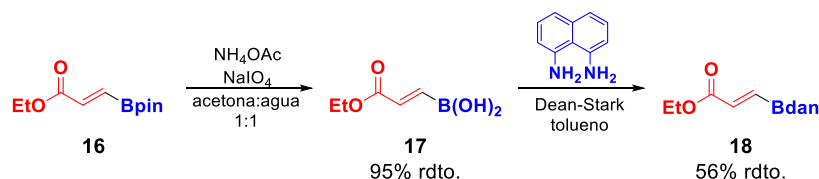
**Esquema 27.** Síntesis del alquenilsulfuro **11**.

Para sintetizar los sulfuros con configuración E en el doble enlace, empleamos dos estrategias diferentes ya que estructuralmente eran diferentes. Así el compuesto **13** fue sintetizado mediante una reacción de sulfa-Michael entre el bencilmercaptano **12** y el propionato **9** utilizando DABCO como base y THF. Bajo estas condiciones obtuvimos el compuesto **13** con un rendimiento moderado (esquema 28).

**Esquema 28.** Síntesis del alquenilsulfuro **13**.

**Esquema 29.** Síntesis del alquenilsulfuro **15**.

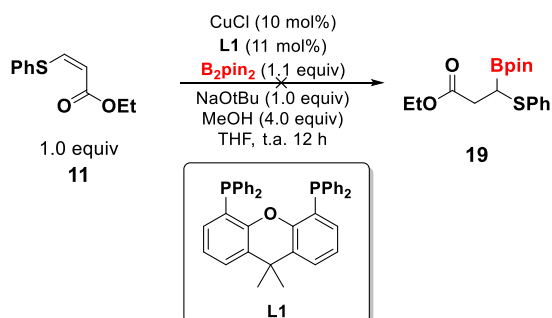
**Esquema 30. Síntesis del alquenilboronato 16.**

Esquema 31. Síntesis del alquenilboronato **18**.

### 3.3.2. Estudio de la reacción de borilación catalizada por metales

#### 3.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción catalizada por cobre

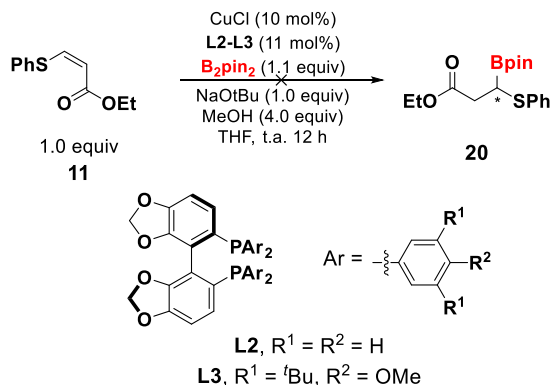
Una vez sintetizados los alquenilsulfuros comenzamos la búsqueda de las condiciones óptimas para la reacción de borilación. Para ello, escogimos el alquenilsulfuro **11** como sustrato modelo,  $\text{B}_2\text{pin}_2$  como fuente de boro, xantphos **L1** como ligando, *tert*-butóxido sódico como base y metanol como fuente de protones (esquema 32), aunque desafortunadamente cuando probamos estas condiciones de reacción la transformación no tuvo lugar recuperando el material de partida, posiblemente debido a que el doble enlace es rico en electrones.



Esquema 32. Reacción de borilación racémica.

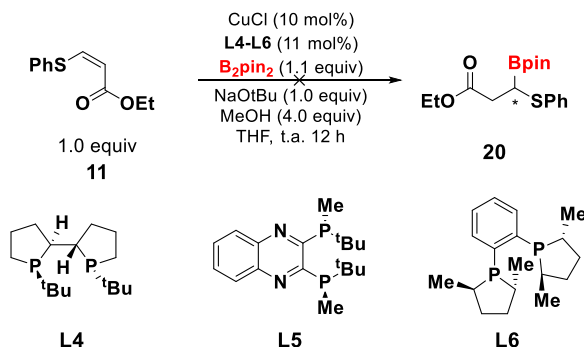
A continuación, decidimos estudiar la reacción con diferentes ligandos quirales para ver si la reacción tenía lugar usando ligandos con otras propiedades estereoelectrónicas y evaluar también la posible síntesis asimétrica de éstos. Así, se estudiaron ligandos con quiralidad axial como los ligandos **L2** y **L3** (*R*)-Segphos y (*R*)-DTBM-Segphos, respectivamente.

Desafortunadamente, utilizando dichos ligandos tampoco se obtuvo el producto de borilación deseado (esquema 33).



**Esquema 33.** Optimización de ligandos. Empleo de fosfinas con quiralidad axial.

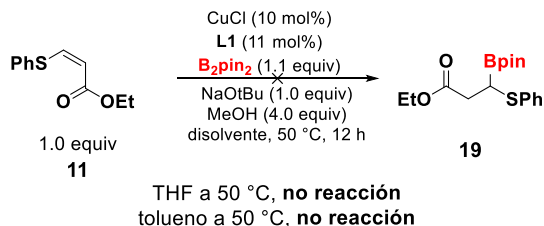
A continuación, pasamos a emplear ligandos tipo fosfina con quiralidad central como los ligandos **L4**, **L5** y **L6**. Desafortunadamente, la reacción no tuvo lugar, observando únicamente el material de partida (esquema 34).



**Esquema 34.** Optimización de ligandos. Empleo fosfinas con quiralidad central.

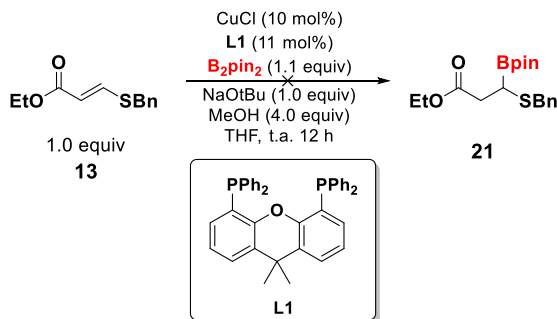
Con estos resultados, decidimos estudiar la reacción a 50 °C en THF y tolueno utilizando **L1** como ligando. Tanto el cambio de temperatura como el del disolvente no condujo al producto de reacción deseado (esquema 35).





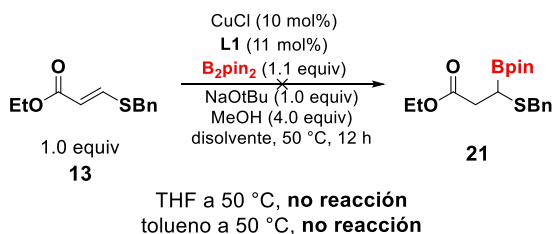
**Esquema 35.** Estudio de disolventes y temperaturas.

Ante los resultados obtenidos, decidimos estudiar la reacción utilizando el compuesto **13**, con geometría *E* y un sustituyente bencilo, como sustrato modelo. Utilizando las mismas condiciones de reacción, B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> como fuente de boro, CuCl como fuente de cobre, *tert*-butóxido de sodio como base y metanol como fuente de protones. De nuevo, desafortunadamente la reacción no tuvo lugar observando únicamente material de partida (esquema 36).



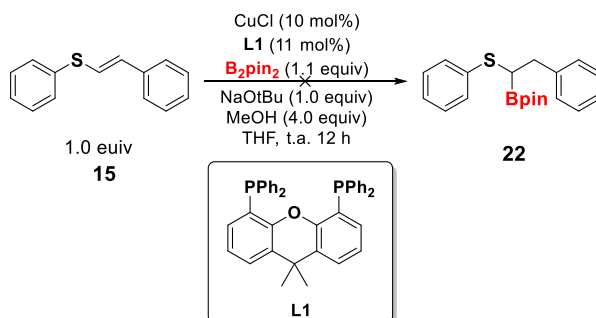
**Esquema 36.** Reacción de borilación.

En este caso, también estudiamos la reacción a 50 °C en THF y tolueno observando únicamente el material de partida (esquema 37).



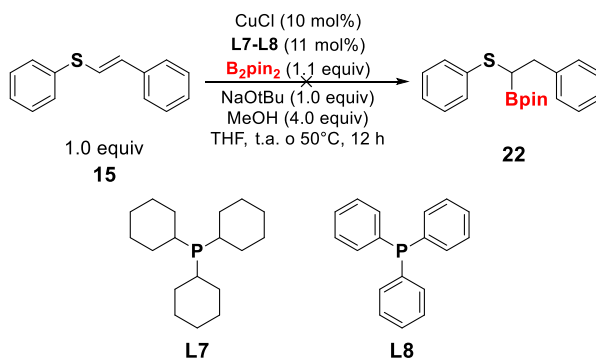
**Esquema 37.** Estudio de disolventes y temperaturas.

Debido a los resultados observados, decidimos estudiar la reacción utilizando el compuesto **15** como sustrato modelo. En primer lugar llevamos la reacción a cabo utilizando xantphos **L1** como ligando y desafortunadamente la reacción no tuvo lugar (esquema 38).



Esquema 38. Reacción de borilación.

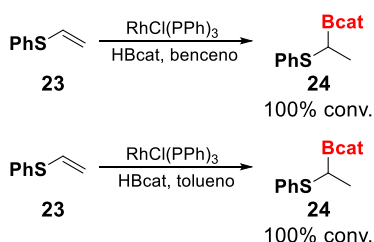
Además llevamos a cabo la reacción utilizando las fosfinas no quirales monodentadas **L7** y **L8** tanto a temperatura ambiente como a 50 °C, pero la reacción no tuvo lugar (esquema 39).



Esquema 39. Empleo de fosfinas monodentadas.

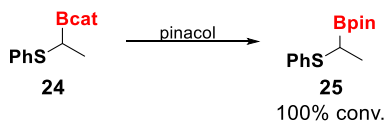
## 3.3.2.2. Optimización de las condiciones de reacción catalizada por rodio

Frente a estos resultados decidimos estudiar la reacción de borilación utilizando el compuesto **23** como sustrato modelo. En este caso utilizamos el complejo de rodio  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  en lugar de cobre, ya que en la bibliografía este tipo de transformación estaba descrita en versión no quiral<sup>5</sup>. Así, llevando a cabo la reacción con rodio, HBcat como fuente de boro y benceno como disolvente obtuvimos el  $\alpha$ -tioboronato **24** deseado. Debido a la toxicidad del benceno llevamos la reacción en tolueno observando una conversión total hacia el producto deseado (esquema 40).



**Esquema 40.** Reacción de borilación catalizada por rodio.

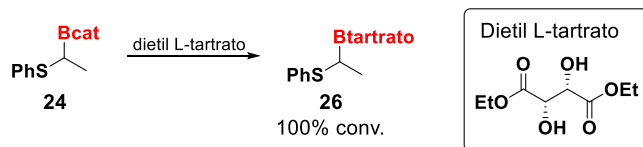
Estos productos no se pudieron aislar debido a su inestabilidad, por lo que decidimos realizar una transesterificación al  $\alpha$ -tioboronato que contenía una unidad de Bpin en lugar de Bcat. El  $\alpha$ -tioboronato **25** deseado se obtuvo con una conversión de 100% (esquema 41).



**Esquema 41.** Transesterificación de Bcat a Bpin.

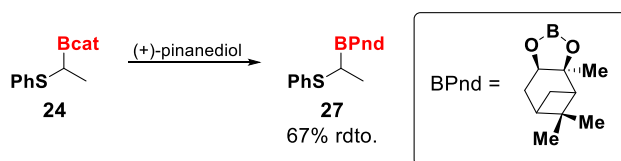
Una vez obtenido el producto deseado se observó que mediante técnicas de HPLC y cromatografía de gases quiral el producto de borilación no se podía separar. Debido a esto, decidimos realizar la transesterificación utilizando el dietil L-tartrato para así poder diferenciar los diastereoisómeros mediante RMN (esquema 42). Desafortunadamente, no nos fue posible diferenciar

ambos diastereoisómeros. Además, al intentar purificarlo por cromatografía de placa fina preparativa descomponía, por lo que no se pudo aislar.



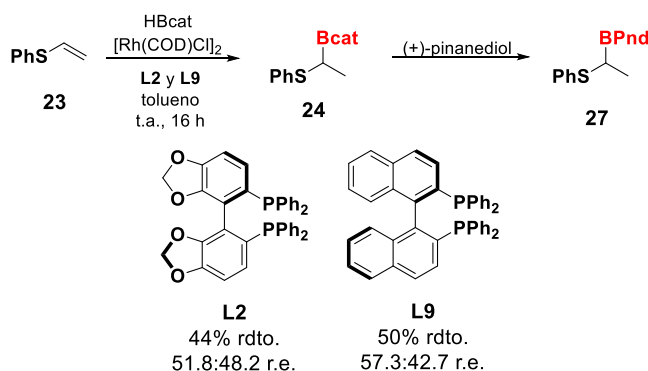
**Esquema 42.** Transesterificación de Bcat a Btartrato.

A continuación, decidimos realizar la transesterificación con (+)-pinanediol obteniendo el producto deseado con un rendimiento del 67% (esquema 43).



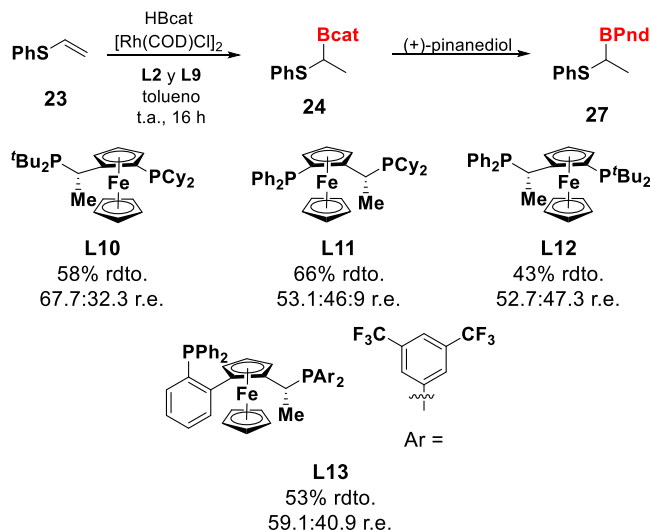
**Esquema 43.** Transesterificación de Bcat a BPnd.

En este caso, los productos los pudimos separar mediante técnicas de HPLC. Debido a que pudimos separar los productos decidimos estudiar la reacción en versión asimétrica utilizando  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  como fuente de rodio y diferentes ligandos quirales. Así, estudiamos la reacción con ligandos con quiralidad axial como los ligandos **L2** y **L9** (esquema 44) donde se obtuvo el producto deseado **24** en ambos casos con rendimientos moderados y relaciones enantioméricas bajas.



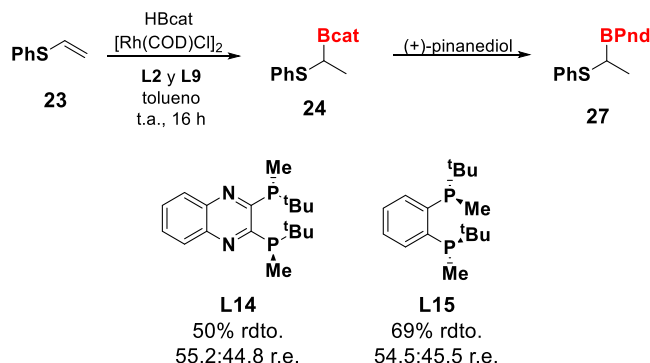
**Esquema 44.** Optimización de ligandos. Empleo de fosfinas con quiralidad axial.

A continuación, pasamos a emplear ligandos con quiralidad planar tipo ferroceno como los ligandos **L10-L13** con los que se obtuvo el producto de borilación deseado **27** con rendimientos moderados y relaciones enantioméricas bajas (esquema 45).



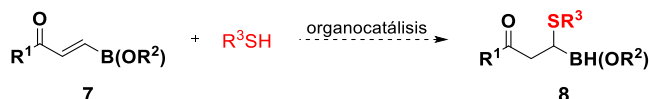
**Esquema 45.** Optimización de ligandos. Empleo de fosfinas tipo ferroceno.

Finalmente, se emplearon fosfinas con quiralidad central en el átomo de fósforo como los ligandos **L14-L15**. En el caso del uso del ligando **L14** se obtuvo el producto deseado con un rendimiento moderado y una relación enantiomérica baja. Con el empleo del ligando **L15** se obtuvieron resultados similares (esquema 46).



**Esquema 46.** Optimización de ligandos. Empleo de fosfinas con quiralidad central.

Debido a que los resultados obtenidos mediante la utilización de catálisis metálica, tanto de cobre como de rodio, no lográbamos buenos resultados decidimos cambiar de estrategia y estudiar la síntesis de este tipo de α-tioboronatos a partir de alquénilboronatos para la formación del enlace carbono-azufre mediante organocatálisis.

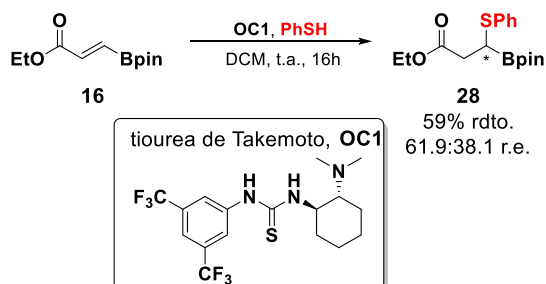


Esquema 47. Reacción de sulfínación de alquénilboronatos.

### 3.3.3. Estudio de la reacción de sulfa-Michael

#### 3.3.3.1. Optimización de las condiciones de reacción

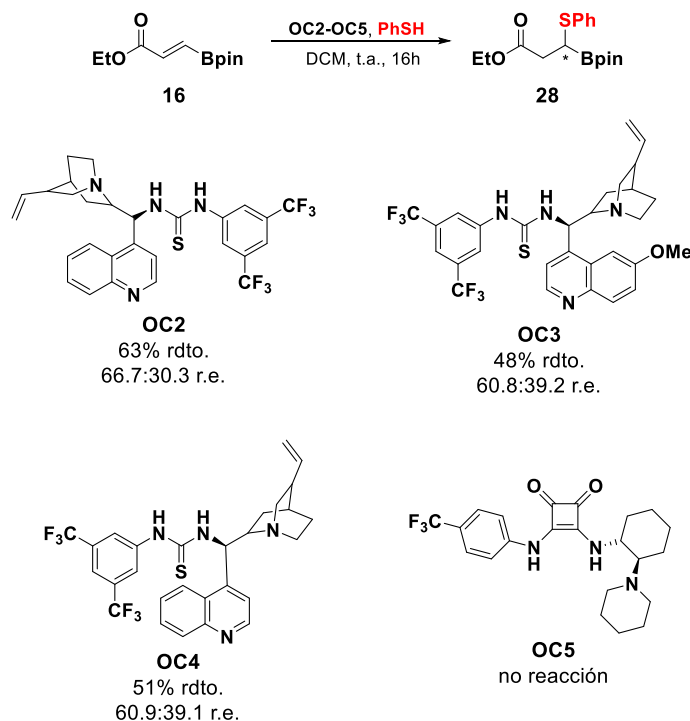
Comenzamos el estudio utilizando el alquénilboronato **16**, tiofenol como fuente de azufre y la tiourea de Takemoto como organocatalizador. Empleando estas condiciones obtuvimos el producto de sulfínación deseado **28** con un 73% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 24% (esquema 48).



Esquema 48. Reacción de sulfínación usando la tiourea de Takemoto.

Habiendo visto que la sulfínación organocatalítica tenía lugar, decidimos estudiar otros organocatalizadores quirales para intentar mejorar el resultado obtenido con la tiourea de Takemoto (**OC1**). De esta manera, decidimos seguir estudiando la reacción con organocatalizadores bifuncionales tipo como las

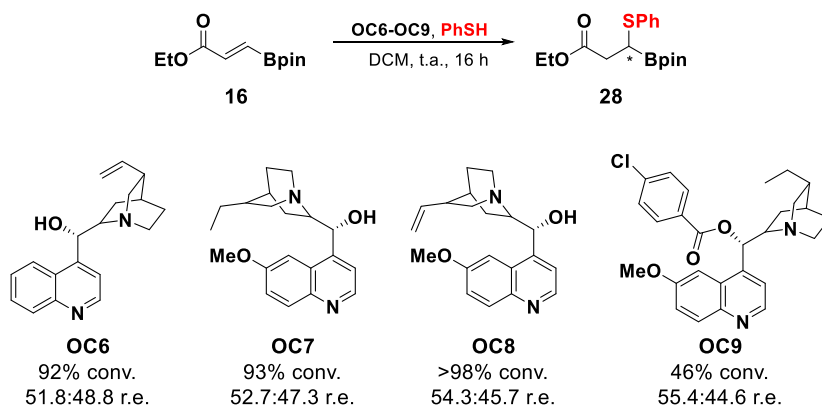
tiourea **OC2-OC4**<sup>23</sup>. Empleando estas tioureas se observó una ligera mejora en la relación enantiomérica. Por otro lado, con el empleo de organocatalizadores tipo escuaramida **OC5** la reacción no tuvo lugar observándose el material de partida (esquema 49).



**Esquema 49.** Optimización de organocatalizadores. Empleo de tioureas.

A continuación, estudiamos la reacción con organocatalizadores con una posición básica como son la chincona (**OC6**), hidroquinina (**OC7**), quinina (**OC8**) e hidroquinidina (**OC9**) (esquema 50). En todos los casos la reacción tuvo lugar, pero desafortunadamente, los productos se observaron prácticamente racémicos.

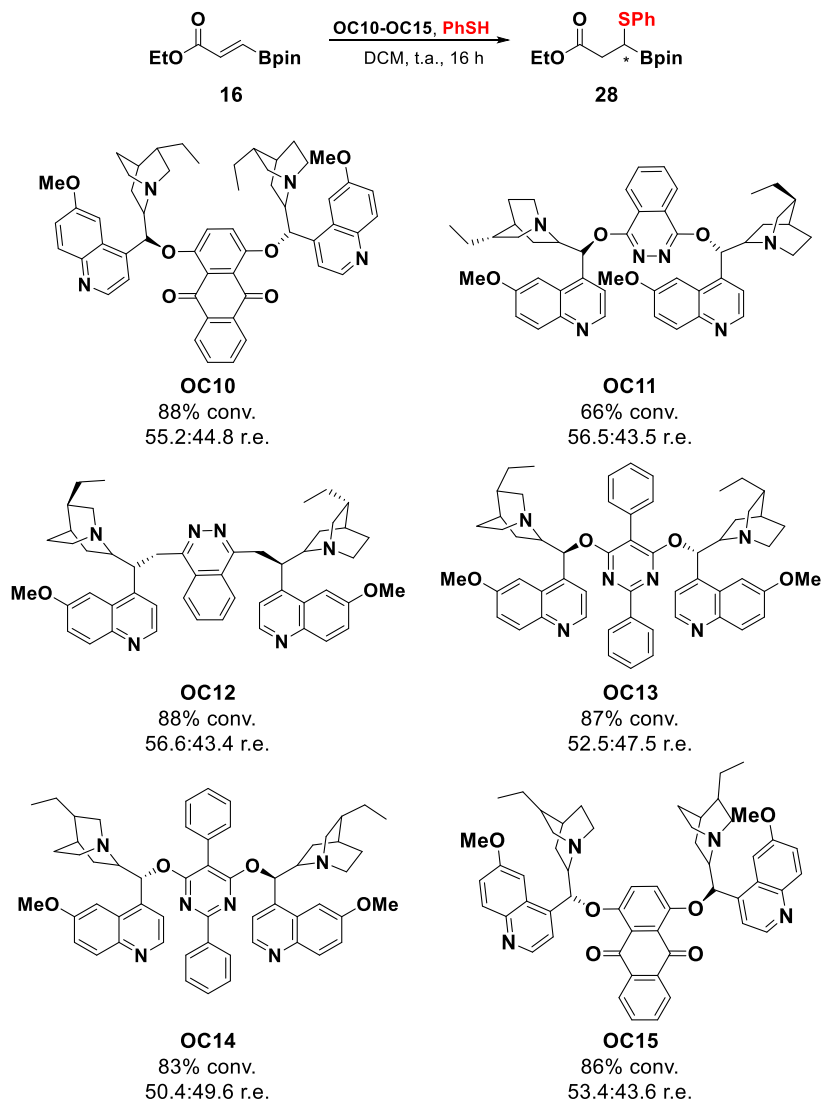
<sup>23</sup> Ver procedimiento seguido para la síntesis de las tioureas: Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967-1969.



**Esquema 50.** Optimización de organocatalizadores. Empleo de los **OC6-OC9**.

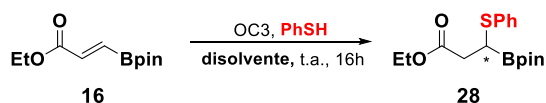
Estudiamos la reacción también con dímeros de hidroquinidina y hidroquinina (**OC10-OC15**) (esquema 51). Al igual que con los organocatalizadores **OC6-OC9** la reacción tuvo lugar, pero el producto se obtuvo con enantioselectividad baja o nula.





**Esquema 51.** Optimización de organocatalizadores. Empleo de los **OC10-OC15**.

Dado que los mejores resultados los obtuvimos en DCM empleando la tiourea **OC2**, decidimos estudiar la reacción de sulfa-Michael con diferentes disolventes con el fin de mejorar las relaciones enantioméricas. Desafortunadamente, los resultados obtenidos fueron inferiores a los obtenidos en DCM (esquema 52).



DCE, 88% conv., 64.1:35.9 r.e.

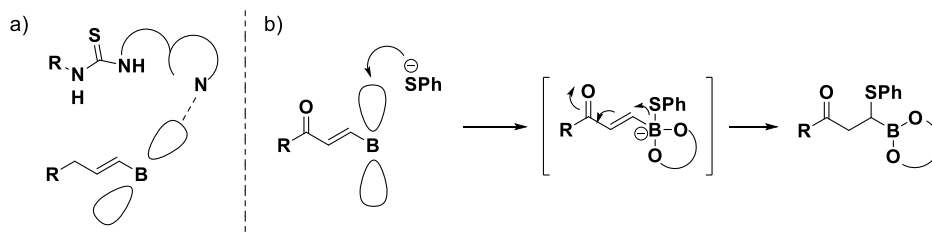
Tolueno, 93% conv., 60.4:39.6 r.e.

CH<sub>3</sub>Cl, 93% conv., 61.8:38.2 r.e.

*p*-Xileno, 93% conv., 59.6:40.4 r.e.

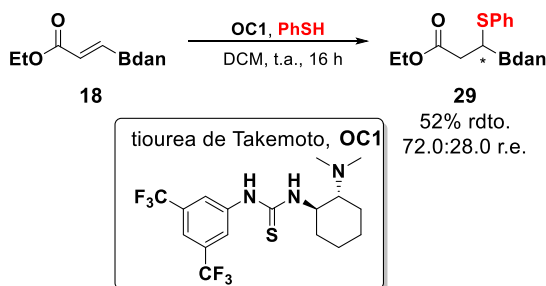
Esquema 52. Optimización de disolventes.

A continuación, pensamos que el orbital *p* vacío del boro podría estar interaccionando con los átomos de nitrógeno de los organocatalizadores, generando un desajuste en el bolsillo quiral produciendo los bajos excesos enantioméricos observados (esquema 53a). También podría estar ocurriendo que el anión del azufre atacara al boro, que por posterior migración daría lugar al tioboronato deseado (esquema 53b).



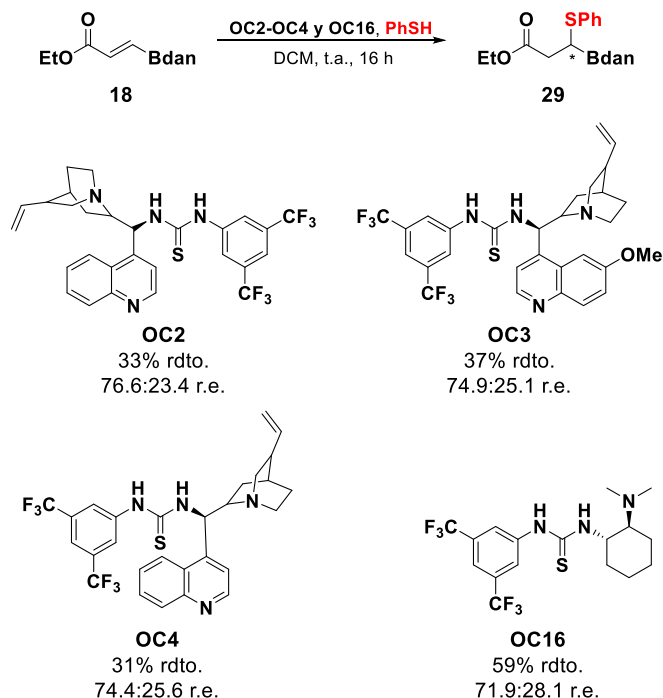
Esquema 53. Posibles interacciones entre el catalizador y el sulfuro con el boro.

Por ello, decidimos emplear el alquenilboronato **18**, el cual contiene una unidad de Bdan, donde el boro es menos electrófilo y ácido, en lugar de una de Bpin. De esta manera, observamos que utilizando la tiourea Takemoto **OC1** se obtenía el producto deseado con un rendimiento del 52% y una relación enantiomérica de 72.0:28.0 (esquema 54).



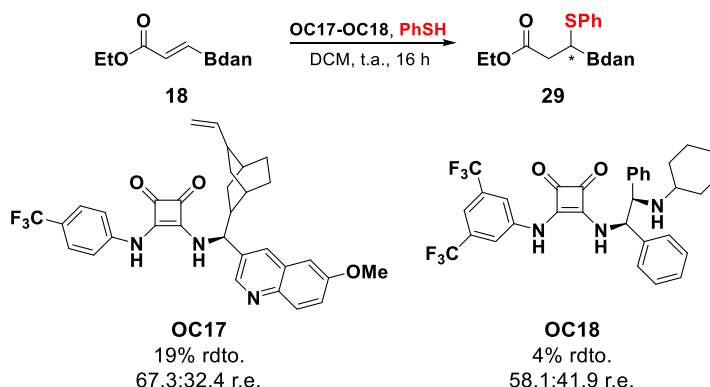
Esquema 54. Reacción de sulfonación racémica.

Dado que la reacción de sulfa-Michael tuvo lugar, decidimos estudiar la reacción empleando tioureas como **OC2-OC4** y **OC16** observamos el producto deseado con rendimientos de moderados a bajos debido a que las conversiones no fueron completas y relaciones enantioméricas moderadas (esquema 55).



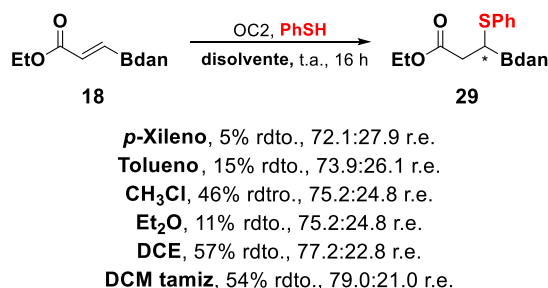
**Esquema 55.** Optimización de organocatalizadores. Empleo de tiureas.

A continuación, estudiamos la reacción con diferentes escuaramidas **OC17** y **OC18** como organocatalizadores, en donde se observó el producto de sulfa-Michael deseado en ambos casos con rendimientos bajos y enantioselectividades bajas (esquema 56).



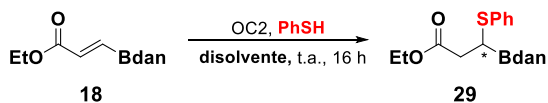
**Esquema 56.** Optimización de organocatalizadores. Empleo de la escuaramida **OC18** y **OC19**.

Con el uso de la tiourea **OC2** se obtuvieron los mejores resultados, por lo que decidimos realizar un estudio de disolventes con la finalidad de mejorar la enantioselectividad. Así, con el empleo de *p*-xileno, tolueno, cloroformo, dietil éter los resultados fueron inferiores mientras que con el uso de dicloroetano el resultado fue similar (esquema 57). Al emplear DCM con tamiz molecular el resultado obtenido de la reacción de sulfa-Michael fue similar al obtenido usando DCM sin tamiz.



**Esquema 57.** Optimización de disolventes.

Estos resultados parecían indicar que con disolventes clorados se obtenían mejores resultados, por ello decidimos estudiar la reacción con diferentes disolventes clorados como tetracloruro de carbono, clorobenceno o tetracloeteno entre otros. En todos los casos se observaron que las relaciones enantioméricas eran menores que el obtenido con el uso de DCM con tamiz molecular (esquema 58).

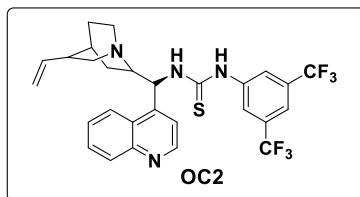
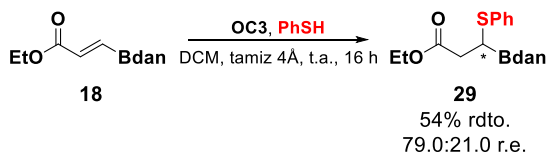


$\text{CCl}_4$ , 7% rdt., 70.7:29.3 r.e.  
 1,2,4- $\text{Cl}_3$ -benceno, 19% rdt., 75.9:24.1 r.e.  
 clorobenceno, 6% rdt., 69.0:31.0 r.e.  
 1,2- $\text{Cl}_2$ -benceno, 25% rdt., 77.4:22.6 r.e.  
 Tetracloroetano, 50% rdt., 76.1:23.9 r.e.  
 Tricloroetano, 17% rdt., 74.8:25.2 r.e.

Esquema 58. Estudio de disolventes clorados.

Los rendimientos en todos los casos no son muy buenos debido a que las conversiones, desafortunadamente en ningún caso son completas.

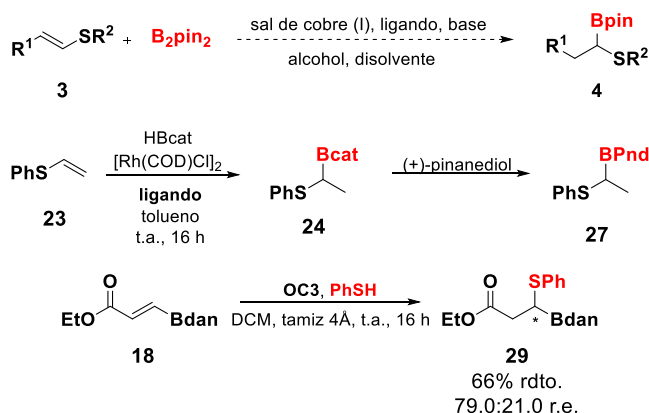
Como hemos podido comprobar el mejor resultado obtenido ha sido utilizando el organocatalizador **OC2** y DCM con tamiz molecular.



Esquema 59. Mejores resultados obtenidos.

### 3.4. Conclusiones y plan de futuro

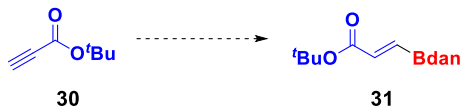
Hemos llevado a cabo la síntesis de diferentes alquenilsulfuros y alquenilboronatos, con los que se han estudiado las reacciones de borilación y sulfa-Michael, respectivamente. En el caso de la borilación de los alquenilsulfuros catalizada tanto con cobre como con rodio, desafortunadamente no nos ha sido posible la obtención de unos resultados óptimos para los productos de borilación. Por lo contrario, en el caso de la reacción de sulfa-Michael organocatalítica hemos podido obtener el producto de adición 1,4 aunque los resultados obtenidos no son del todo satisfactorios ya que el mejor resultado es de un 66% de rendimiento y una relación enantiomérica de 79.0:21.0.



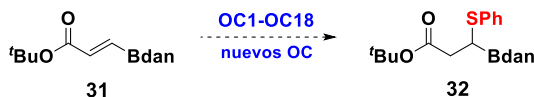
Estos resultados nos hacen pensar en posibles soluciones para mejorar dichas relaciones enantioméricas en el caso de la reacción de sulfa-Michael ya que es donde mejores resultados se han obtenido.

Al encontrarse el proyecto en estudio, los siguientes pasos a realizar serían los siguientes:

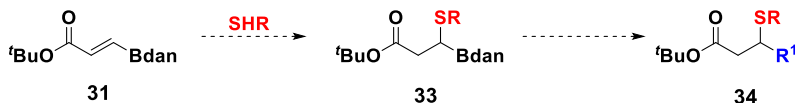
- Sintetizar el alquenilboronato **31**, el cual contiene un grupo *terc*-butilo en lugar de un CO<sub>2</sub>Et.



- Estudiar la reacción de sulfa-Michael con los diferentes organocatalizadores e intentar sintetizar otros nuevos y probarlos.



- Estudiar el alcance de reacción así como la versatilidad sintética de dichos productos.



### 3.5. Información suplementaria

#### 3.5.1. Técnicas generales

##### Cromatografía

###### *Cromatografía en capa fina*

El seguimiento de las reacciones se efectuó por cromatografía en placa fina empleando cromatofolios de gel de sílice de tipo 60 F254, de un espesor de capa de 0.2 mm (Merck). El análisis de los cromatogramas se llevó a cabo en una lámpara de luz ultravioleta de longitud de onda 254/365 nm, o bien se utilizaron como reveladores químicos disoluciones de ácido fosfomolibdico y/o permanganato.

###### *Cromatografía en columna*

La separación y purificación de todas las mezclas de reacción se realizó mediante cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash) usando gel de sílice 60 con tamaño de partícula 230-400 mesh (Merck) como fase estacionaria. El eluyente empleado se especifica en cada caso, así como las proporciones de los disolventes, expresadas en volumen/volumen.

##### Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  se realizaron en el espectrómetro *Bruker AV-300* a 300 MHz y los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  se realizaron en el espectrómetro *Bruker AVII-300* a 75 MHz. Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente en  $\text{CDCl}_3$  como disolvente. Los desplazamientos químicos se describen en la escala de  $\delta$  (en ppm) tomando como referencia la señal del disolvente empleado (7.26 ppm  $^1\text{H}$ ; 77.0 ppm  $^{13}\text{C}$ ). Las constantes de acoplamiento se expresan en hertzios. En los espectros de  $^1\text{H}$  se indica además la multiplicidad,



el valor de las constantes de acoplamiento ( $J$ , en Hz) y el número de protones correspondientes a cada señal. Las multiplicidades aparecen dadas como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintete), sept (septuplete), m (multiplete) y bs (singlete ancho).

### 3.5.2. Disolventes, reactivos y condiciones de reacción

#### Disolventes

La mayoría de las reacciones se realizaron bajo atmósfera de inerte (indicado en cada caso), utilizando vidrio secado en estufa con técnicas estándar de línea de vacío.

El tetrahidrofurano y tolueno fueron secados mediante SPS (Solvent Purification System). Adicionalmente, THF, tolueno y metanol fueron desgasificados mediante la realización de tres ciclos de congelación-bombeo-descongelación.

Los disolventes utilizados en la síntesis de los materiales de partida y en la parte organocatalítica como el benceno, diclorometano, dicloroetano, tolueno, cloroformo, xileno,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CCl}_4$ , 1,2,4-triclorobenceno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, tetracloroetano y tricloroetano se obtuvieron de casas comerciales.

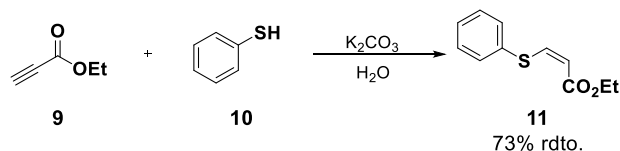
#### Reactivos

Todos los ligandos,  $\text{CuCl}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{RhCl}(\text{PPh})_3$ ,  $(\text{RhCODCl})_2$ , alquinos, tioles, DABCO,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetato amónico,  $\text{NaIO}_4$ , 1,8-diaminonaftaleno,  $\text{HBcat}$ ,  $\text{B}_2\text{pin}_2$ , pinacol, dietil L-tartrato y (+)-pinanediol fueron adquiridos a casas comerciales y usados sin previa purificación.

### 3.5.3. Síntesis de los materiales de partida

#### 3.5.3.1. Síntesis de los alquenilsulfuros **11**, **13** y **15**

##### 3.5.3.1.1. Síntesis de etil (Z)-3-(feniltio)acrilato, **11**<sup>24</sup>



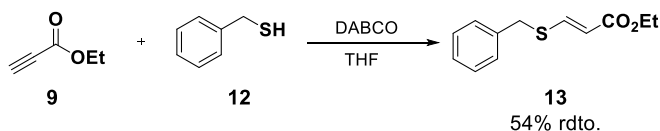
A una disolución de  $\text{K}_2\text{CO}_2$  acuosa (1mL/1.3 mmol 9) se añade tiofenol (1.4 mL, 13.6 mmol, 1.0 equiv.) seguido de propialato de etilo (1.4 mL, 13.6 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La fase acuosa se extrae con DCM (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente AcOEt (10%) obteniendo el compuesto **11** como un aceite amarillo.

Los datos espectroscópicos coinciden con los datos descritos en la bibliografía.<sup>25</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.53-7.50 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.28 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 5.93 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 4.27 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

<sup>24</sup> Sarrafi, Y.; Sadatshahabi, M.; Alimohammadi, K.; Tajbakhsh, M. *Green Chem.* **2011**, 13, 2851-2858.

<sup>25</sup> Downey, C. W.; Craciun, S.; Neferu, A. M.; Vivel, C. A.; Mueller, C. J.; Southall, B. C.; Corsi, S.; Etchill, E.W.; Sault, R.J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5763-5765.

3.5.3.1.2. Síntesis de etil (*E*)-3-(benciltio)acrilato, **13**<sup>26</sup>

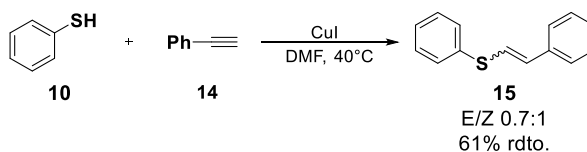
A una disolución de DABCO (1.3 g, 12.0 mmol, 1.0 equiv.) en THF (22.5 mL/mmol **12**) se añade el tior **12** (1.4 mL, 12.0 mmol, 1.0 equiv.). A continuación, se añadió gota a gota una disolución de propialato **9** (1.2 mL, 12.0 mmol, 1.0 equiv.) en 27 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. A continuación, se añadió una disolución acuosa al 10% de NaOH y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente AcOEt (30%). Recristalizar en hexano obteniendo el compuesto **13** con un 54% de rendimiento como un aceite amarillo.

Los datos espectroscópicos coinciden con los datos descritos en la bibliografía.<sup>27</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 5H), 5.79 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

<sup>26</sup> Bio, M.; Nkepan, G.; You, Y. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6517-6519.

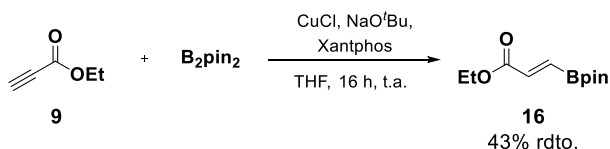
<sup>27</sup> Yang, J.; Sabarre, A.; Fraser, L. R.; Patrick, B. O.; Love, J. A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 182-187.

3.5.3.1.3. Síntesis de 1-fenil-2-(feniltio)eteno, **15**<sup>28</sup>

A una disolución de tiol (1.0 mL, 9.8 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.3 mL, 1.96 mmol, 0.2 equiv.) y  $\text{CuI}$  (57.0 mg, 0.3 mmol, 0.03 equiv.) en THF (2.5 mL) se añadió fenilacetileno (1.1 mL, 9.8 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo así el compuesto **15** como una mezcla de isómeros inseparables E/Z 0.7:1 con un 61% de rendimiento como un aceite incoloro.

Los datos espectroscópicos coinciden con los datos descritos en la bibliografía.<sup>29</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55-7.20 (m, 20H), 6.89 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H).

3.5.3.2. Síntesis de los alquenilboronatos **16** y **18**3.5.3.2.1. Síntesis de etil (*E*)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilato, **16**<sup>30</sup>

En un matraz seco, bajo atmósfera de argón se pesa  $\text{CuCl}$  (30.0 mg, 0.3 mmol, 0.03 equiv.),  $\text{Xantphos}$  (174.0 mg, 0.3 mmol, 0.03 equiv.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (58.0 mg, 0.6 mmol, 0.06 equiv.) y  $\text{B}_2\text{pin}_2$  (2.8 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv.) sellándolo con un septum. Se conecta a la línea de vacío-argón y bajo atmósfera inerte se

<sup>28</sup> Trostyanskaya, I. G.; Beletskaya, I. P. *Synlett* **2012**, 23, 535-540.

<sup>29</sup> Yatsumoji, Y.; Okada, O.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9981-9987.

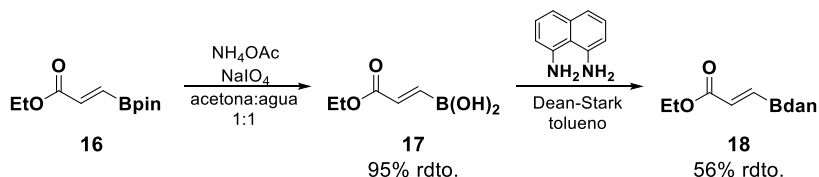
<sup>30</sup> Feng, C.; Wang, H.; Xu, L.; Li, P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 7136-7139.

adicionó THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió el alquino (1.0 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) seguido de metanol (1.6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo de reacción se filtró por celita y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente Cy/AcOEt (70%) obteniendo el compuesto **16** con un rendimiento del 43% como un aceite incoloro.  $R_f = 0.4$  (30% AcOEt).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>31</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.78 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 4.21(q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.24–1.35 (m, 15H).

3.5.3.2.2. Síntesis de etil (E)-3-(1H-nafto[1,8-de][1,3,2]diazaborinin-2(3H)-il)acrilato, **18**<sup>30</sup>



A una disolución de boronato **16** (203.4 mg, 0.89 mmol, 1.0 equiv.) en una mezcla de disolventes acetona/agua (1:1) (9.0 mL), se adicionó NH<sub>4</sub>OAc (346.8 mg, 4.5 mmol, 5.0 equiv.) seguido de NaIO<sub>4</sub> (962.5 mg, 4.5 mmol, 5.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. se eliminó la acetona a presión reducida y se diluyó con AcOEt. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo el ácido borónico **17** con un 95% de rendimiento. Una disolución de ácido

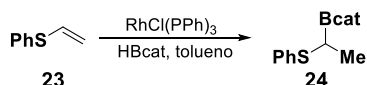
<sup>31</sup> Lee, J.; Kwon, J.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2008**, 733-734.

borónico **17** en tolueno (8.7 mL) se trató con 1,8-diaminonaftaleno (134.2 mg, 0.85 mmol, 1.01 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo de tolueno utilizando la técnica de Dean-Stark durante 2 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente AcOEt (30%) obteniendo el compuesto **18** con un rendimiento del 56% como un sólido naranja.  $R_f = 0.5$  (30% AcOEt).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.54 (s, 1H), 7.45-7.29 (m, 5H), 6.73 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.54 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.61 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.1, 140.5, 136.4, 133.4, 127.6, 120.2, 118.2, 117.5, 106.2, 60.8, 14.3.

### 3.5.4. Síntesis de los $\alpha$ -tioboronatos

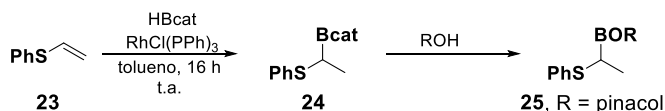
#### 3.5.4.1. Síntesis de 2-(1-(feniltio)etil)benzo[*d*][1,3,2]dioxaborole, **24**<sup>5</sup>



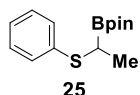
En un vial seco bajo atmósfera de argón que contiene una disolución de HBcat (26.0  $\mu\text{L}$ , 0.24 mmol, 1.2 equiv.) en benceno deuterado (0.45 mL), se añadió gota a gota una disolución de alqueno (26.0  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1.0 equiv.) y  $\text{RhCl(PPh)}_3$  (9.2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.) en benceno deuterado (0.45 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto se observó con una conversión completa por técnicas de resonancia magnética nuclear sin poderse aislar debido a su inestabilidad.

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>5</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31-7.29 (m, 2H), 6.89-6.96 (m, 5H), 6.70-6.68 (m, 2H), 2.93 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 1.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

3.5.4.2. Procedimiento general para la síntesis del  $\alpha$ -tioboronato **25**

En un vial seco bajo atmósfera de argón que contiene una disolución de HBcat (26.0  $\mu\text{L}$ , 0.24 mmol, 1.2 equiv.) en tolueno (0.45 mL), se añadió gota a gota una disolución de alqueno (26.0  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1.0 equiv.) y  $\text{RhCl(PPh)}_3$  (9.2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.) en tolueno (0.45 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se adicionó alcohol correspondiente (3.0 equiv.) en tolueno (0.4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente hexano:AcOEt (indicado en cada caso) y como fase estacionaria sílice desactivada con agua al 35% en peso.

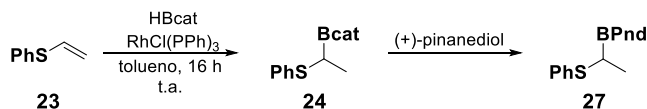
**4,4,5,5-Tetrametil-2-[1-(feniltio)etil]-1,3,2-dioxaborolano, **25****

A partir de **23** (26.0  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1.0 equiv.) y pinacol (47.3 mg, 0.6 mmol, 3.0 equiv.) y siguiendo el procedimiento anteriormente descrito el compuesto **25** se obtuvo con un rendimiento del 62% como un aceite incoloro.  $R_f = 0.6$  (20% AcOEt).

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>5</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41-7.39 (m, 2H), 7.03-6.86 (m, 5H), 2.84 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 1.42 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.95 (s, 12H).

### 3.5.4.3. Síntesis de (3a*R*,7a*S*)-3a,5,5-Trimetil-2-[1-(feniltio)etil]hexahidro-4,6-metanobenzo[*d*][1,3,2]dioxaborole, **27**

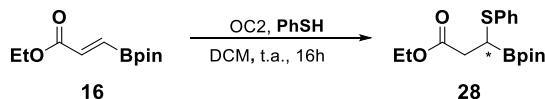


En un vial seco bajo atmósfera de argón que contiene una disolución de HBcat (26.0  $\mu$ L, 0.24 mmol, 1.2 equiv.) en tolueno (0.45 mL), se añadió gota a gota una disolución de alqueno (26.0  $\mu$ L, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) y RhCl(PPh)<sub>3</sub> (9.2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.) en tolueno (0.45 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se adicionó (+)-pinanediol (41.0 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó temperatura ambiente durante toda la noche. Se eliminó el disolvente presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente AcOEt (20%) y como fase estacionaria sílice desactivada con agua al 35% en peso obteniendo el compuesto **27** con un 67% de rendimiento como un aceite incoloro.  $R_f$  = 0.7 (20% AcOEt).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  7.56 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.04 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 4.17 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 3H), 3.06 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 2.20-1.89 (m, 4H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.60 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.56 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  130.5, 129.0, 126.1, 126.1, 86.2, 78.4, 51.6, 39.7, 38.1, 35.6, 28.7, 27.0, 26.7, 26.6, 23.8, 17.2.



#### 3.5.4.4. Síntesis de etil 3-(feniltio)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanoato, **28**

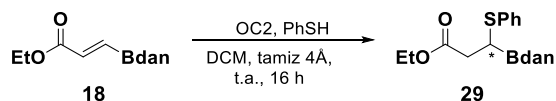


A una disolución de OC2 (11.3 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.) en DCM (0.4 mL) se añadió el alquénilboronato **16** (38.0  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se adicionó agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente 30% AcOEt obteniendo el compuesto **28** con un 63% de rendimiento como un aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.11 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.71 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.22-1.20 (m, 9H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.6, 135.5, 131.1, 129.2, 129.0, 127.7, 126.8, 84.3, 60.8, 36.7, 24.9, 24.7, 14.4.

El compuesto **28** fue obtenido con una relación enantiomérica de 66.7:30.3 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IG [hexano/ $i$ PrOH (95.5:0.5), 1.0 mL/min]:  $\tau_{\text{minoritario}} = 9.2$  min,  $\tau_{\text{mayoritario}} = 10.0$  min.

#### 3.5.4.5. Síntesis de etil 3-(1*H*-nafto[1,8-*de*][1,3,2]diazaborinin-2(3*H*)-il)-3-(feniltio)propanoato, **29**



A una disolución de OC2 (11.3 mg, 0.015 mmol, 0.1 equiv.) en DCM con tamiz 4Å (0.38 mL) se añadió el alquenilboronato **18** (40.0 mL, 0.15 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se adicionó agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía flash en columna utilizando como eluyente 20% AcOEt obteniendo el compuesto **29** con un 66% de rendimiento como un aceite naranja.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69-7.60 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.36-7.17 (m, 8H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

El compuesto **29** fue obtenido con una relación enantiomérica de 79.0:21.0 determinada por HPLC usando la columna Chiralpak-IC [hexano/*i*PrOH (99:1), 1.0 mL/min]: τ<sub>minoritario</sub> = 20.3 min, τ<sub>mayoritario</sub> = 21.8 min.

### 3.6. Espectros RMN

